LUIZ ANTÔNIO RAIO GRANJA

**Análise da reatividade vascular no
diabetes mellitus do tipo 2 e doença coronariana
após sobrecarga lipídica**

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

Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg

**SÃO PAULO
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Granja, Luiz Antônio Raio

Análise da reatividade vascular no *diabetes mellitus* do tipo 2 e doença coronariana após sobrecarga lipídica / Luiz Antônio Raio Granja. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientador: Bernardo Léo Wajchenberg.

Descritores: 1.DIABETES MELLITUS/patologia
2.HIPERTRIGLICERIDEMIA/patologia 3.ENDOTÉLIO/fisiopatologia
4.LIPÍDEOS/análise 5.DOENÇAS CARDIOVASCULARES/patologia

USP/FM/SBD-156/05

LUIZ ANTÔNIO RAIO GRANJA

**Análise da reatividade vascular no
diabetes mellitus do tipo 2 e doença coronariana
após sobrecarga lipídica**

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

Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg

**SÃO PAULO
2005**

N a vida tudo passa como se nada houvesse...

Luiz A ntônio R aio Granja

Dedicatória

Aos meus queridos pais Rosa e José, luzes da minha vida, que me orientaram nos caminhos tortuosos e obscuros, que me deram sentido à vida. Amá-los foi fácil, difícil é viver sem suas presenças.

Aos meus filhos, Luiz Antônio, João Luiz, Czarina e Igor Konrad, estímulos maiores da minha vida, símbolos do meu mais puro amor e da verdadeira amizade.

À minha irmã Maria de Fátima por ter me proporcionado o tempo.

À Maria Mercedes, amiga e companheira ao longo de muitos anos. Agradeço sua compreensão, afeto e carinho.

Agradecimentos Especiais

Ao Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg, orientador e amigo, gostaria de expressar meu reconhecimento e gratidão pela atenção e ensinamentos proferidos ao longo de todos esses anos de convívio, que me permitiram ingressar na área de pesquisa e foram de inestimável valor sobre minha vida. Por ter sido fundamental em levar meu interesse por bom caminho, sem os seus conselhos, ajuda, impulso e amizade, não existiria esse trabalho. A ele devo meu prazer de ter entusiasmo por essa magnífica especialidade médica, que é a Endocrinologia.

À Dra. Carmela Ferrari

Deus cedo dessa vida a levou, mas no curto período de sua existência, foi para mim de vital importância para o início desse projeto.

À Dra. Letícia de Araújo Funari Ferri

Flor jovem e tenra, que surgiu em minha vida e sem sua presença esse trabalho não seria concluído, tanto por seu conhecimento médico como dedicação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Antônio Franchini Ramires, pelo incentivo e apoio para que esse estudo fosse realizado desde o início do seu projeto.

Ao Prof. Dr. Whady Armindo Hueb, amigo sincero e cristão, que mostrou a importância e necessidade do trabalho por mim realizado.

Ao Prof. Dr. Raul Maranhão, por ter aberto meus olhos para a necessidade de elaborar esse projeto.

Ao Dr. Willian Azen Chalela, pela disposição e interesse na colaboração desse projeto e pelo carinho e amizade.

Ao Dr. Sérgio Ferreira de Oliveira, amigo, sempre gentil paciência, sábios conselhos, inestimável colaboração e estímulo.

À Dra. Silmara Regina Coimbra, médica dedicada, amiga pelas palavras amáveis, tempo precioso e maestria na condução dos exames de reatividade vascular.

Ao Dr. Roberto Tadeu Barcellos Betti, amigo de longos tempos, sincero e honesto de princípios que me proporcionou tempo hábil para a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Lerário, começamos juntos a iniciação à ciência e agora continuamos no mesmo ideal. Foi amigo com idéias precisas.

À Dra. Andrea Maria Gomes Marinho Falcão, pela sua grande amizade, apoio e carinho em todos os momentos.

Ao Dr. Rodrigo Nunes Lamounier, por seu tempo, sono, dedicação e ajuda fundamental na elaboração desse projeto.

À Prof. Dra. Dalva Marreiro Rocha, por me mostrar os caminhos para o término desse projeto.

Ao Prof. Dr. Daniel Gianella Neto, amigo de outrora e sempre pelo apoio, incentivo e colaboração na elaboração desse projeto.

À Dra. Maria Lúcia Gianella, pela amizade e incentivo.

À Dra. Márcia Nery, pela amizade e por ter me dito essas palavras: “É muito difícil, mas você vai conseguir!”

Ao Dr. Alexandre Benjó, médico colaborador nos exames de reatividade vascular.

À nutricionista Adriana Lúcia van-Erven Ávila, pelo carinho e dedicação na elaboração da dieta, peça fundamental nesse projeto.

À enfermeira Priscyla Borges Miyamoto de Araújo Girardi, pela atenção na separação e armazenamento das amostras coletadas.

À enfermeira Simone Queiroz, pela dedicação na orientação e acompanhamento dos pacientes.

Às secretárias Cida e Rosana, pela fundamental ajuda burocrática.

À enfermeira Marisa Góes, pela dedicação e zelo para com os pacientes.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do InCor, pela exatidão das dosagens laboratoriais.

Às bioquímicas Regina e Rose, pela gentil tarefa de centrifugação e armazenamento das amostras.

Ao Laboratório Fleury, nas pessoas do Dr. Ewaldo Russo e Gilberto Vieira no apoio técnico.

À Creusa Dal Bó, pela sua eficiência na análise estatística.

À Maria Helena Vargas, pelas noites insones, com carinho com que digitou e editorou esse trabalho.

Enfim, a todos os meus familiares e amigos, cujos nomes seria impossível listar, que colaboraram de qualquer forma para mais esse desafio.

Aos pacientes que participaram desse estudo, aos vivos e aos que já partiram, por depositarem sua confiança, que Deus os proteja e guarde sempre onde estiverem.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	001
1.1	Endotélio	005
1.1.1	Função endotelial fisiológica	005
1.1.2	Disfunção endotelial	011
1.1.3	Disfunção endotelial e <i>diabetes mellitus</i>	012
1.2	Reatividade vascular	014
1.2.1	Testes de reatividade vascular	014
1.3	Lipemia pós-prandial, reatividade vascular e doença cardiovascular....	019
2	OBJETIVO	022
3	MÉTODOS	024
3.1	Casuística	025
3.2	Métodos	025
3.2.1	Critérios de inclusão	026
3.2.2	Critérios de exclusão	026
3.2.3	Avaliação clínica	027
3.2.4	Avaliação laboratorial.....	027
3.2.4.1	Avaliação da reatividade vascular	027
3.2.4.2	Avaliação dos exames laboratoriais basais.....	031
3.2.5	Sobrecarga lipídica	032
3.2.6	Avaliação dos exames laboratoriais nos tempos B, 2h, 4h, 6h e 8h...	034
3.2.7	Desenho do estudo.....	035
3.2.8	Análise estatística.....	036
4	RESULTADOS.....	038
4.1	Dados clínicos basais.....	039
4.2	Medicação utilizada	041
4.3	Dados basais de laboratório.....	042
4.4	Avaliação por análise de variância das medidas bioquímicas durante o teste de sobrecarga lipídica nos quatro grupos de estudo ...	045
4.5	Reatividade vascular	052
4.5.1	Na situação basal	052
4.5.2	Após a sobrecarga lipídica.....	052
4.5.2.1	Em relação à variação de diâmetro pelo fluxo.....	053
4.5.2.2	Em relação à variação do diâmetro pelo nitrato	054
5	DISCUSSÃO.....	055
6	CONCLUSÕES	061
7	ANEXOS	063
8	REFERÊNCIAS	091

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

γ GT	Gama-Glutamil Transferase
/mm ³	por milímetros cúbico
<	menor
>	maior
=	menor ou igual
=	maior ou igual
°C	graus centígrados
μ UI/mL	micro unidade internacional por mililitro
AAS	ácido acetilsalisílico
AHA	“American Heart Association”
B	basal
bpm	batimentos por minuto
CAPPesp	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm	centímetros
CT	colesterol total
DAC	doença arterial coronariana
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMF	dilatação mediada pelo fluxo
DMN	dilatação arterial pós-nitrato
FED	fluxo sanguíneo endotélio-dependente
FEI	fluxo sanguíneo endotélio-independente
FHE	fator hiperpolarizante endotelial
g	grama
g/dL	gramas por decilitro
g/m ² AC	gramas por metro quadrado de área corpórea
h	horas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-colesterol	lipoproteína de densidade elevada
ICAM	molécula de adesão intercelular

IECA	inibidor da enzima de conversão de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
Kcal	quilocaloria
kcal/m ²	quilocaloria por metro quadrado
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
LDL-colesterol	Lipoproteína de baixa densidade
m	metros
m ²	metro quadrado
mEq/L	miliequivalente por litro
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitro
MHz	megahertz
mmHg	milímetros de mercúrio
MRFIT	“Multiple Risk Factor Intervention Trial”
n	número de pacientes
ng/dL	nanogramas por decilitro
NO	óxido nítrico
NT	estudo do nitrato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	pressão arterial diastólica
PAI-1	inibidor do ativador do plasminogênio
PAS	pressão arterial sistólica
PGH ₂	prostaglandina H ₂
PGL ₂	prostaciclina
RV	reatividade vascular
SC	superfície corpórea
SOD	superóxido desmutase
TG	triglicerídeos
TGO	Transaminase Glutâmico Oxaloacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica

TPA	ativador tecidual do plasminogênio
TSH	Hormônio estimulador da tireóide
U/L	unidades por litro
VCAM	Molécula de adesão das células vasculares
VED	vasodilatação endotélio-dependente
VEI	vasodilatação endotélio-independente
VLDL-colesterol	Lipoproteínas de muito baixa densidade
vs	versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema da estrutura normal da artéria	006
Figura 2 -	Representação esquemática dos fatores de relaxamento do endotélio	007
Figura 3 -	Representação esquemática dos fatores de contração do endotélio	007
Figura 4 -	Representação esquemática do tônus vascular resultante da secreção de fatores relaxantes e constritores	008
Figura 5 -	Visualização da parede do vaso da artéria braquial obtida pelo ultra-som	015
Figura 6 -	Hiperemia reativa: resposta normal ao ultra-som da artéria braquial.....	016
Figura 7 -	Vasodilatação induzida pela nitroglicerina.....	017

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Função das células endoteliais	010
Quadro 2 - Composição da dieta rica em lipídios	032
Quadro 3 - Composição da dieta rica em lipídios	032
Quadro 4 - Composição calórica por grama de hidrato de carbono, proteína e gordura	032
Quadro 5 - Detalhamento da dieta para uma superfície corpórea de 1 m ² ..	033

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média $\pm$ DP das características clínicas basais.....	040
Tabela 2 - Medicação utilizada.....	041
Tabela 3 - Média $\pm$ DP das medidas basais de laboratório	043
Tabela 4 - Média $\pm$ DP dos resultados pós-teste de sobrecarga no grupo DAC.....	048
Tabela 5 - Média $\pm$ DP dos resultados pós-teste de sobrecarga no grupo DM.....	049
Tabela 6 - Média $\pm$ DP dos resultados pós-teste de sobrecarga lipídica no grupo DM + DAC	050
Tabela 7 - Média $\pm$ DP dos resultados pós-teste de sobrecarga lipídica no grupo Controle.....	051

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Valores dos triglicerídeos (mg/dL) antes e após sobrecarga lipídica	045
Gráfico 2 - Valores da glicemia (mg/dL) antes e após a sobrecarga de lipídios	046
Gráfico 3 - Valores da insulinemia (μ U/mL) antes e após a sobrecarga de lipídios	047
Gráfico 4 - Percentual da mudança do diâmetro da artéria mediada pela hiperemia pós-isquemia antes (B1) e 4h e 8h após a sobrecarga lipídica.....	053
Gráfico 5 - Percentual da mudança do diâmetro da artéria mediada pelo nitrato no basal vs 8h após a sobrecarga lipídica.....	054

RESUMO

Granja LAR. *Análise da reatividade vascular no diabetes mellitus do tipo 2 e doença coronariana após sobrecarga lipídica*. [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 119p.

Para avaliar o efeito de uma refeição-teste rica em lipídeos, assim mimetizando o estado pós-prandial durante o dia, nos parâmetros metabólicos e na reatividade vascular, foram estudados quatro grupos de pacientes do sexo masculino, assim divididos: com *diabetes mellitus* Tipo 2 e sem doença arterial coronariana (DM, n = 10), com doença arterial coronariana e com *diabetes mellitus* Tipo 2 (DM + DAC, n = 11), com doença arterial coronariana e sem *diabetes mellitus* (DAC, n = 11) e Controle (n = 7). Todos os pacientes, após receberem uma dieta rica em gordura (60g) e pobre em hidratos de carbono (14g), foram avaliados em termos de perfil lipídico antes (0h) e 2h, 4h, 6h e 8h após a ingestão e realizada a avaliação da reatividade vascular nos tempos 0h, 4h e 8h. A reatividade vascular foi estudada por ultra-som de alta resolução, medindo-se a resposta vasodilatadora da artéria braquial durante hiperemia reativa (vasodilatação endotélio-dependente) e após administração de nitroglicerina (endotélio-independente). HbA1c não foi diferente entre os grupos do estudo, exceto, como seria de se esperar, nos Controles, que foi normal (média $\pm$ DP) (DAC: $6,3 \pm 0,6\%$ vs DM + DAC: $7,6 \pm 1,6\%$ vs DM: $6,8 \pm 1,7\%$ vs Controle: $5,43 \pm 0,45\%$). Por outro lado, a glicemia e insulina de jejum foram significativamente menores dos DAC e grupo Controle, sendo similar nos dois grupos. Dos outros parâmetros metabólicos, apenas o ácido úrico foi significativamente maior no grupo DAC ($p = 0,025$) em comparação aos outros. Vasodilatação da artéria braquial pós-isquemia antes do teste de sobrecarga foi semelhante entre os grupos (DAC: $7,44 \pm 4,30\%$ vs $7,01 \pm 4,53\%$ no DM vs $10,34 \pm 5,10\%$ no DM+DAC vs $9,91 \pm 2,97\%$ no grupo Controle. A vasodilatação após administração de nitrato (realizada no dia anterior ao teste de sobrecarga lipídica) também se manteve dentro da normalidade nos quatro grupos, sem diferença entre eles (DAC: $19,85 \pm 8,66\%$ vs $15,68 \pm 11,43\%$ no

DM vs $21,24 \pm 11,82\%$ no DM+DAC e $20,05 \pm 3,73\%$ no grupo Controle). $HOMA_{IR}$ (*Homeostasis Model for Assessment of insulin resistance*) aumentou progressivamente nos grupos DAC, DM e DM+DAC, respectivamente, sendo significativamente menor no grupo Controle. Após sobrecarga, os níveis de triglicerídeos aumentaram significativamente nos quatro grupos, com pico nos tempos 4h e 6h ($p < 0,001$ nos quatro grupos para 2h, 4h, 6h e 8h vs 0h). O colesterol total apresentou aumento, com $p < 0,001$ para 4h e 6h e $p = 0,0019$ para 8h, em comparação com 0h, nos quatro grupos. O LDL-colesterol ($p = 0,001$) e o HDL-colesterol ($p < 0,001$) apresentaram decréscimo em todos os tempos após o teste em relação ao basal. Não houve diferença significativa entre os quatro grupos no perfil lipídico após sobrecarga de gordura. A glicemia foi significativamente mais baixa nos grupos DAC e Controle do que nos grupos DM e DM+DAC. Nos grupos DAC e Controle, a glicemia manteve-se inalterada durante o teste. Os grupos DM e DM+DAC apresentaram um decréscimo significativo nos níveis glicêmicos nos tempos 4h, 6h e 8h. ($p < 0,001$ para todos os grupos em relação ao tempo 0h). O comportamento da insulinemia foi semelhante entre os grupos e todos mostraram elevação nos tempos 2h ($p < 0,001$) vs 0h, havendo progressiva queda no decorrer dos tempos, chegando aos níveis basais na oitava hora. A reatividade vascular foi semelhante entre os quatro grupos e não houve diferença nas medidas após sobrecarga. No grupo DM ocorreu uma redução limítrofe na reatividade vascular após a ingestão da sobrecarga lipídica ($p = 0,0556$). A vasodilatação pós-nitroglicerina também foi semelhante entre os grupos, assim como os resultados obtidos antes e após sobrecarga quando comparados entre si. Este estudo permitiu concluir que a hiperlipemia pós-sobrecarga lipídica nos grupos DAC, DM, DM+DAC e Controle resultou em hiperinsulinemia sem elevação glicêmica, mas sem efeito significativo da reatividade vascular, tanto quando avaliada pela hiperemia reativa (endotélio-dependente), quanto quando estimulada com vasodilatador (endotélio-independente).

Descritores: *diabetes mellitus*, hipertrigliceridemia, endotélio, lipídeos, doenças cardiovasculares, reatividade vascular

SUMMARY

Granja LAR. *Analysis of vascular reactivity in Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease after fat-load*. [thesis]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 119p.

To assess the effect of a high-fat meal to simulate to post-prandial state during the day, on the metabolic parameters and endothelial function, four groups of male patients with Coronary Heart Disease and without Diabetes Mellitus (DAC, n= 11); with known Type 2 Diabetes Mellitus and no Coronary Heart Disease (DM, n= 10); and with both Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease (DM+DAC, n = 11) as well as seven healthy controls (Control n = 7) were evaluated before and after receiving a high fat (60g) low carbohydrate (14g) meal test. Lipid profile (basal and 2, 4, 6 and 8 hours after the meal-test) and Vascular reactivity (2, 4 and 8h) were measured. Vascular reactivity was evaluated using high-resolution ultrasound and assessing brachial artery's vasodilatory responses during reactive hyperemia (endothelium-dependent vasodilatation), and after nitroglycerin administration, an endothelium-independent vasodilator. Mean $\pm$ SD HbA1c was not significantly by different between groups (DAC: $6.3 \pm 0.6\%$ vs DM + DAC: $7.6 \pm 1.6\%$ vs DM: $6.8 \pm 1,7\%$) except, as expected in the Control ($5.43 \pm 0.45\%$). Furthermore, fasting plasma glucose and insulin were significantly lower in the DAC and Control being however similar in both groups. DAC group had significant by higher uric acid levels than the other three groups ($p = 0.025$). Post-ischemia brachial artery vasodilation was similar among groups before lipid overload (DAC: $7.44 \pm 4.30\%$ vs $7.01 \pm 4.53\%$ no DM vs $10.34 \pm 5.10\%$ no DM+DAC vs $9.91 \pm 2.97\%$ in the Control). Basal change in the brachial artery diameter after sublingual nitrate, performed the day before the fat test, was also within the accepted normal range in all four groups, with no difference in between them (DAC: $19.85 \pm 8.66\%$ vs 15.68 ± 11.43 in DM vs $21.24 \pm 11.82\%$ in DM+DAC and $20.05 \pm 3.73\%$ in the Control). Homeostasis Model for Assessment of insulin sensitivity ($HOMA_{IR}$) increased significantly and progressively from DAC to DM and to

DM+DAC groups, however being significantly lower in the Control. After the fat overload test all four groups had a major increase in triglyceride levels peaking at 4h and 6h after the ingestion ($p < 0.001$) for four groups for 2h, 4h, 6h and 8h vs 0h). Total cholesterol had a increase at all times of sampling ($p < 0.001$), while LDL-cholesterol ($p < 0.001$) and HDL-cholesterol ($p = 0.001$) decreased after the test-meal. Overall, there were no statistical differences among the four groups regarding post load-lipid profile. Glycemia was statistically lower in DAC and Control *versus* DM and DM+DAC groups. In DAC and Control glicemia was unchanged during testing, DM and DM+DAC groups had a considerable glycemic decrease at times 4h, 6h and 8h after fat-load ($p < 0.001$, for both groups vs 0h). Insulin behaviors was similar among all four groups all of which showed higher levels at 2h ($p < 0.001$ vs 0h, there being a progressive decrease during the test becoming within the basal range at the 8th hour. Vascular reactivity was similar within the four groups and there was no difference through the different measures after fat-loading. In the diabetic group without coronary hearth disease there was a borderline reduction in vascular reactivity after the fat load ($p = 0.0556$). Vasodilation after nitroglycerin was comparable among the groups again with no differences in the response before and after fat-loading. In conclusion this study showed than the post-load hyperlipemia in DAC,DM, DM+DAC and Control groups resulted in hyperinsulinemia without hyperglycemia and had no significant effects on vascular reactivity both endothelial dependent (hyperemia reactivity) and independent.

Keywords: Diabetes Mellitus, hypertriglyceridemia, endothelium, lipides, heart vascular disease, vascular reactivity

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma das afecções mais comuns não-infecciosas e a quarta causa de morte nos países desenvolvidos. Atualmente, existem mais de 194 milhões de diabéticos no mundo, tomando proporções epidêmicas em muitos países. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a população diabética será de 333 milhões em 2025¹.

O *diabetes mellitus* compreende um grupo heterogêneo de alterações metabólicas que cursam com hiperglicemia e afetam o metabolismo de lipídios, proteínas e, principalmente, dos hidratos de carbono. Deve-se a uma deficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina associada ou não a uma ação menor de insulina em seus órgãos-alvo, o que resulta em hiperglicemia. Com base na apresentação clínica e na etiopatogenia, o DM apresenta, entre outras, as duas formas clínicas espontâneas predominantes: o DM Tipo 1 e o DM Tipo 2². O Tipo 1 ocorre especialmente em jovens, caracterizando-se por deficiência de secreção de insulina conseqüente à destruição imunológica da célula beta pancreática, com a velocidade de destruição da célula beta variável. Já o Tipo 2 ocorre freqüentemente em indivíduos obesos, após a quarta década de vida, e se observam graus variáveis da secreção de insulina, geralmente associada a uma resistência periférica maior à ação do hormônio ou resistência².

O *diabetes mellitus* é uma doença crônica e grave, porque se associa tanto ao desenvolvimento de alterações metabólicas agudas como ao desenvolvimento de complicações crônicas responsáveis pela grande mortalidade e morbidade da doença. As complicações crônicas têm como base fisiológica alterações neurológicas (neuropatia) e vasculares: microangiopáticas (retinopatia e nefropatia) e macroangiopáticas (doença coronariana e alterações vasculares periféricas) caracterizadas pela aterosclerose, fenômenos tromboembólicos e suas consequências³⁻¹⁰.

A relação entre hiperglicemia e o desenvolvimento das complicações crônicas do DM já foi estabelecida inequivocamente^{3,5,6,11,12}, estando também relacionada ao aumento da permeabilidade capilar¹²⁻¹⁷ e à disfunção das células endoteliais^{5,9,12-15,17,18}. A lesão endotelial tem sido implicada na gênese da micro e macroangiopatia diabética^{4,5,9,10,18,19}.

Embora a doença microvascular seja também comum em pacientes com DM do Tipo 2, a doença macrovascular, particularmente a coronariana, é a maior complicação, e mais de 50% dos pacientes portadores de DM do Tipo 2 morrem de doença aterosclerótica coronariana^{20,21}.

Indivíduos com DM, intolerantes à glicose em jejum ou pós-prandial (tolerância alterada à glicose), ou com resistência insulínica apresentam alto risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Estes têm duas a quatro vezes maior risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por doenças cardiovasculares em comparação àqueles sem DM²¹. Tem-se observado que os que apresentam somente intolerância à glicose em jejum já têm um aumento expressivo da doença cardiovascular²².

Vários estudos epidemiológicos têm mostrado que a resistência insulínica e hiperinsulinemia de jejum estão associadas ao risco cardiovascular²³, apesar de existirem outras anormalidades metabólicas associadas: tais como: altos níveis de triglicerídeos (TG), baixos níveis de lipoproteína de densidade elevada (HDL-colesterol) circulantes, obesidade central e hipertensão, que também estão associados com a resistência insulínica. Assim sendo, esta associação relacionando somente a insulina com o risco cardiovascular não é tão distinta²⁴.

Recentemente, a “American Heart Association” (AHA) estabeleceu que o DM é o maior fator de risco cardiovascular associado aos altos níveis de colesterol, hipertensão arterial, tabagismo, baixo HDL e idade²⁵.

Ainda que o DM Tipo 2 esteja associado aos clássicos fatores de risco de moléstia cardiovascular, lipoproteína de densidade baixa (LDL-colesterol) pequena e densa, diminuição do HDL, aumento de triglicerídeos, hipertensão, obesidade, obesidade central, resistência à insulina, a causa do excesso de risco de doença cardiovascular aterosclerótica no portador de DM permanece desconhecida. Estudos recentes demonstram que drogas que diminuíram o colesterol total, LDL e pressão sanguínea mostraram benefícios similares em indivíduos diabéticos e não-diabéticos²⁶.

A hipótese atual para início da lesão aterosclerótica envolve alterações na função das células endoteliais²⁷. A disfunção endotelial tem sido documentada em pacientes com DM Tipo 2^{16,28-32} e Tipo 1^{9,18,33-37}. Esta disfunção está presente tanto em indivíduos com resistência insulínica como naqueles com tolerância à glicose alterada^{38,39}.

No DM Tipo 2, a disfunção endotelial é detectada precocemente, mesmo antes do desenvolvimento da hiperglicemia e podendo ter um papel importante na etiopatologia da vasculopatia associada a essa doença¹⁰.

1.1 Endotélio

1.1.1 Função endotelial fisiológica

A camada interna que reveste todo o sistema circulatório, demonstrada na Figura 1, é constituída por uma camada unicelular denominada endotélio. É uma glândula endócrina, com peso de aproximadamente 1,5kg e superfície com área de 600m² ⁴⁰. O endotélio exerce muitas funções variadas, desde uma simples barreira física entre o sangue e tecidos até funções biológicas extremamente importantes, como a produção de numerosas substâncias ativas de ação parácrina e endócrina^{4,9,10,41,42}.

A camada de células endoteliais tem íntima relação com aquelas sobre as quais atua, sintetizando quase todos os elementos da membrana basal e sendo responsável pelo controle do tônus da musculatura lisa vascular¹⁰.

Figura 1 - Esquema da estrutura normal da artéria

Os vasos sanguíneos são regulados pela ação endotelial que modula o relaxamento e a contração da musculatura lisa por meio da secreção de fatores relaxantes e constritores. Os principais fatores de relaxamento conhecidos são: óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGL_2), fator hiperpolarizante endotelial (FHE) e bradicinina¹⁰ (Figura 2).

Figura 2 - Representação esquemática dos fatores de relaxamento do endotélio

Os principais fatores de constrição são: endotelina, angiotensina-2, tromboxane A₂, prostaglandina H₂ (PGH₂)^{42,43} (Figura 3).

Figura 3 - Representação esquemática dos fatores de contração do endotélio

Do equilíbrio dinâmico entre produção de fatores relaxantes e constritores resulta o estado de dilatação/contração do vaso e, conseqüentemente, do fluxo sanguíneo (Figura 4).

Figura 4 - Representação esquemática do tônus vascular resultante da secreção de fatores relaxantes e constritores

Assim, por meio do controle do tônus vascular, sobretudo nos vasos de resistência (arteríolas musculares), o endotélio exerce o controle do fluxo sanguíneo na microcirculação e na manutenção da pressão arterial. Além disso, a microcirculação possui um mecanismo de auto-regulação, isto é, se ocorrer aumento da pressão de perfusão, o endotélio induz constrição arteriolar e se quando há diminuição, então ele promove a dilatação da arteríola e o aumento do fluxo sanguíneo na microcirculação⁴²⁻⁴⁴.

O endotélio normal também modula a proliferação celular da musculatura lisa do vaso e da membrana basal, sintetizando e degradando praticamente todos os constituintes da membrana basal⁴. Além disso, ele é responsável pela fluidez do sangue por meio da produção de fatores antiagregantes plaquetários, antitrombóticos, fibrinolíticos e antiaderentes aos lipídios^{4,10,42,43,45,46}.

Em resumo, as propriedades do endotélio normal envolvem o controle da hemostasia, coagulação e fibrinólise, modulação da pressão arterial e tônus muscular, controle da permeabilidade vascular, interação com hormônios (mediada por receptores específicos), apresentação de antígenos de histocompatibilidade, interação com leucócitos, interferência com metabolismo das lipoproteínas, síntese/degradação de diversas substâncias (fator de crescimento e inflamação) e manutenção de uma superfície luminal não-aderente¹⁰ (Quadro 1).

Quadro 1 - Função das células endoteliais

Objetivos funcionais das células endoteliais	Ação celular ou fisiológica específica	
Lúmen	Vasoconstrição Endotelina* Angiotensina II* ET-1* Thromboxane A ₂ * PGH ₂	Vasodilatação NO* Bradicinina* Fator hiperpolarizante*
Crescimento	Estimulação Plaquetas derivadas do fator de crescimento* PGF* IGF-1* Endotelina* Angiotensina II*	Inibidores NO* PGI ₂ * TGF*
Inflamação	Pró-inflamatório Moléculas de adesão VCAM, ICAM e ELAM*	Antiinflamatório
Hemostasia	Trombótico PAI-1*	Antitrombótico Prostaciclina* TPA*

*mediadores

ELAM = Molécula de adesão endotelial de leucócitos

ET-1 = Endotelina 1

ICAM = Molécula de adesão intercelular

IGF-1* = Fator de crescimento semelhante à insulina

PAI-1* = Inibidor da atividade do plasminogênio

PGF* = Fator de crescimento do fibroblasto

PGH₂ = Prostaglandina 2PGI₂ = Prostaciclina

TGF* = Fator de crescimento tissular

TPA = Tecido ativador de plasminogênio

VCAM = Molécula de adesão das células vasculares

[Adaptado de Calles-Escandon e Cipolla, 2001¹⁰]

1.1.2 Disfunção endotelial

A perda parcial ou completa do balanço entre os fatores vasoconstritores e dilatadores, promotores ou inibidores do crescimento, pró e antiaterogênicos, ou, ainda, pró e anticoagulantes é definida como disfunção endotelial⁴⁶. O termo disfunção endotelial tem sido mais usado para designar a diminuição da vasodilatação associada a estímulos dependentes da integridade endotelial⁴⁷. Será utilizado o termo reatividade vascular (RV) para indicar a resposta do vaso frente a estímulos que determinam vasodilatação em condições normais e testam o controle vasomotor exercido pelo endotélio, chamado de vasodilatação endotélio-dependente (VED) e o controle do tônus vascular exercido por via independente do endotélio, chamado de vasodilatação endotélio-independente (VEI). A reatividade vascular pode ser expressa como a medida da variação do diâmetro do vaso (VED e VEI), ou como a medida da variação do fluxo sanguíneo endotélio-dependente e independente (FED e FEI). Apesar de tecnicamente distintas, na prática, estas medidas representam o mesmo fenômeno e podem ser utilizadas de maneira intercambiável¹⁰. De maneira geral, o termo disfunção endotelial será empregado para expressar qualquer alteração das propriedades endoteliais.

A função endotelial também pode ser avaliada medindo os níveis sanguíneos dos componentes que a refletem¹⁰. Entre estes componentes, destacam-se: a endotelina⁴⁸⁻⁵³, o fator de von-Willebrand⁵⁴⁻⁵⁷, a trombomodulina^{58,59}, a selectina, as moléculas de adesão (VCAM, ICAM)^{60,61}, além dos ativadores do plasminogênio e de seu inibidor (PAI-1)⁶².

Segundo Calles-Escandon e Cipolla¹⁰, deve-se tomar cuidado na interpretação desses resultados, pois altos valores plasmáticos dos produtos do endotélio podem refletir aumento na síntese, diminuição da depuração ou a combinação de ambos. Além do mais, a precisa produção celular desses componentes ainda não está claramente definida. Por exemplo, o PAI-1 pode ser produzido não apenas pelas células endoteliais, mas também pelas células do músculo liso dos vasos, hepatócitos e tecido adiposo.

1.1.3 Disfunção endotelial e *diabetes mellitus*

No *diabetes mellitus*, a disfunção endotelial foi demonstrada pela resposta vasomotora diminuída, pelo aumento da permeabilidade capilar e aumento da síntese dos produtos de ativação endotelial^{18,45,57}. Com efeito, a síntese do fator de von-Willebrand, PAI-1, ativador tecidual do plasminogênio (TPA), trombosmodulina e endotelina-1 estão aumentados durante processos de ativação do endotélio ou de lesão endotelial, não havendo distinção entre uma ou outra situação^{9,41}. As principais alterações metabólicas associadas ao DM Tipo 2 são: hiperglicemia, resistência insulínica, hiperinsulinemia, níveis baixos de HDL-colesterol, aumento dos níveis de colesterol, elevação dos triglicerídeos, aumento das partículas LDL-colesterol pequenas e densas, aumento das espécies reativas do oxigênio, microalbuminúria, hipertensão e obesidade, que atuam sobre a célula endotelial causando disfunção endotelial^{14,18,29,40,41,45,63-73}.

A disfunção endotelial, manifestando-se pelo aumento da permeabilidade capilar e alteração do controle vasomotor, iniciaria as

alterações no vaso, como o espessamento da membrana basal e a vasoconstrição, predispondo à aterosclerose e hipercoagulação, culminando com a incidência elevada da doença micro e macroangiopática nos pacientes com *diabetes*^{5,9,13,15,19,42,74}.

Estudos da VED e VEI em DM Tipo 2 relatam resposta diminuída da vasodilatação na maioria deles^{29,67,70,73,75}. Para explicar a VED diminuída, foi proposta uma etiologia ligada à disfunção autonômica associada a alterações da resposta da musculatura lisa aos neurotransmissores, a diminuição de produção ou ação do óxido nítrico e excesso de produção de espécies reativas do oxigênio^{18,28,76,77}.

O papel da disfunção endotelial no DM Tipo 2 é mais complexo que no DM Tipo 1, pelos efeitos dos componentes da síndrome metabólica, sendo o principal deles a resistência insulínica. Diferentemente do DM Tipo 1, a disfunção endotelial pode ocorrer antes do aparecimento da microalbuminúria. Na realidade, os marcadores da disfunção endotelial podem estar aumentados anos antes de evidências de microangiopatia até mesmo antes da hiperglicemia franca (diagnóstico de DM)^{18,78-84}. A resistência insulínica seria o principal fator relacionado com a disfunção endotelial da DM Tipo 2.

1.2 Reatividade Vascular

O controle do fluxo sanguíneo na microcirculação depende da dilatação/contração das arteríolas musculares (vasos de resistência), em resposta à integração coordenada de vários sistemas. O fator mais importante é a produção pelo endotélio de um potente vasodilatador, o óxido nítrico^{42,43,85}.

Em condições fisiológicas, o NO é constantemente liberado pela célula endotelial, onde é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, sob a ação da enzima NO sintase, garantindo a manutenção do estado de vasodilatação. Entretanto, distúrbios da função endotelial diminuindo a liberação do NO reduzem a vasodilatação ou esta capacidade sob o estímulo apropriado. O endotélio lesado ou extremamente ativado pode secretar substâncias constritoras, principalmente a endotelina-1^{41,86}.

1.2.1 Testes de reatividade vascular

Clinicamente, pode-se estudar a liberação de NO pelo endotélio administrando-se um estímulo fisiológico, como a força de cisalhamento do sangue sobre o endotélio ("shear stress") após isquemia, ou um estímulo farmacológico (acetilcolina ou metilcolina), que, agindo sobre o endotélio, induz vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo pela liberação de NO por ativação de receptores muscarínicos do endotélio⁸⁷. Pode-se também avaliar a capacidade de resposta da musculatura lisa do vaso a um estímulo farmacológico (nitrito) induzindo vasodilatação pelo meio do relaxamento direto da musculatura lisa, independente da função endotelial. Mediu-se o diâmetro da artéria ou a variação do fluxo sanguíneo por meio de ultra-som em artéria braquial, visualizando-se a parede do vaso⁶⁴ (Figura 5).

Figura 5 - Visualização da parede do vaso da artéria braquial obtida pelo ultra-som

Esta técnica não-invasiva é um método preciso e reprodutível para a avaliação da função endotelial⁸⁸.

O estudo fisiológico explicado baseia-se em um fenômeno mecânico ligado à auto-regulação do fluxo sanguíneo na microcirculação, a chamada hiperemia reativa⁴⁴. Se o fluxo arterial for interrompido por alguns minutos, após a liberação da oclusão, o fluxo sanguíneo subsequente de imediato excederá o fluxo anterior e, gradualmente, retornará aos níveis prévios ao estímulo (Figura 6).

Figura 6 - Hiperemia reativa: resposta normal ao ultra-som da artéria braquial. (A) Artéria braquial em repouso e (B) Fluxo pós-liberação da oclusão da artéria (hiperemia reativa)

A hiperemia reativa é dependente da liberação do NO pelo endotélio em resposta à força de cisalhamento do sangue sobre a camada endotelial. O estímulo farmacológico utiliza um doador de NO para musculatura lisa, por exemplo: a nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio. Se a musculatura lisa estiver íntegra, ocorrerá vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo que, da mesma forma, gradualmente volta aos níveis prévios ao estudo⁸⁹ (Figura 7).

Figura 7 - Vasodilatação induzida pela nitroglicerina. (A) Vaso em repouso e (B) fluxo após administração de nitroglicerina sublingual

Mesmo a resposta endotélio-independente é parcialmente dependente do endotélio, isto é, a VEI é maior quando o endotélio está íntegro⁹⁰. Além de produzir substâncias vasoativas, o endotélio controla a homeostase sanguínea e a atividade das células inflamatórias, conforme já indicado⁸⁸.

O estresse oxidativo ocorre quando os mecanismos de defesa vasculares são esgotados por produção excessiva de espécies radicalares de oxigênio denominadas radicais livres ou quando os mecanismos

antioxidantes [superóxido desmutase (SOD), glutatona e catalase] não são suficientes para inibir o efeito deletério dessas espécies reativas⁹¹.

A denominada “teoria oxidativa da aterogênese” é baseada na peroxidação de componentes da lipoproteína de baixa densidade (LDL pequena e densa), levando à disfunção endotelial na aterosclerose. Em pacientes diabéticos, a degradação de NO ocorre após sua reação com radicais livres, que aceleram a peroxidação lipídica, comprometendo o endotélio e a vasodilatação⁹¹.

O estresse oxidativo vascular inativa o NO de origem endotelial, e é a base da disfunção endotelial na aterosclerose⁹².

Mostrou-se que a disfunção endotelial indicada pela medida da função vasomotora está relacionada ao risco de doença cardiovascular^{93,94}. A lesão da célula endotelial vem sendo considerada a condição básica para aterogênese e foi identificada em indivíduos com risco para aterosclerose^{64,95}. A associação de alteração da VED e aterosclerose é conhecida há pelo menos uma década^{93,95}. A diminuição da VED em indivíduos com aterosclerose coronariana também já foi estabelecida⁹³.

A função endotelial das artérias coronárias apresenta relação com a vasodilatação avaliada na artéria braquial⁹³.

1.3 Lipemia pós-prandial, reatividade vascular e doença cardiovascular

A disfunção endotelial pós-prandial foi verificada em vários estudos⁹⁶⁻¹⁰³.

Hipertrigliceridemia em jejum não tem sido aceita por todos os investigadores como fator de risco independente para aterosclerose incluindo a doença arterial coronariana (DAC)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Contudo, indivíduos com triglicerídios normais em jejum apresentam altas variações na concentração pós-prandial, após uma dieta rica em lipídios^{107,108}.

Pacientes com DAC tem maior elevação de lipemia pós-prandial após a dieta rica em lipídios em comparação a controles normais¹⁰⁹. Portanto, a variação da concentração de triglicerídios pós-prandial parece ser mais representativa do papel do metabolismo de triglicerídios para o desenvolvimento da aterosclerose¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Estudos têm demonstrado que a função endotelial representada pela alteração no fluxo sanguíneo da artéria braquial é menor após a dieta rica em lipídios^{118,111,112}. Comprovou-se que a hipertrigliceridemia pós-prandial altera a VED mesmo em indivíduos com concentração de triglicerídeos, de jejum normal¹⁰⁸.

Com efeito, dieta rica em lipídios (760Kcal) causa a ativação endotelial, não havendo modificação nesta com dieta rica em hidratos de carbono¹¹³. Já em 1988, Cohen *et al.*¹¹⁴ demonstraram que em homens normotrigliceridêmicos a magnitude da lipemia pós-prandial é proporcional ao conteúdo de gordura na refeição.

Em indivíduos jovens, saudáveis e sem risco para doença cardiovascular, a hipertrigliceridemia transitória diminuiu a reatividade vascular VED e VEI¹¹⁵.

No DM Tipo2, os níveis de triglicerídeos pós-prandiais estão elevados¹¹⁶; isso ocorre mesmo quando os níveis de triglicerídeos em jejum são normais. A composição das partículas de lipoproteínas está alterada no DM do Tipo 2¹¹⁷, que piora na concomitância de hipertrigliceridemia e obesidade^{118,119}.

As lipoproteínas remanescentes, aterogênicas, estão elevadas após dieta rica em lipídios, aumentando o risco de doença cardiovascular; este efeito torna-se mais acentuado na hipertrigliceridemia de jejum no DM do Tipo 2^{119,120}.

No mundo ocidental, a dieta é rica em gorduras e os efeitos agudos decorrentes desse tipo de dieta induzem a elevações transitórias de glicose, triglicerídeos e insulina¹²¹. O longo período de consumo dessa alimentação leva à hiperlipemia constante com aumento do risco de aterosclerose¹²².

Como os seres humanos estão predominantemente em estado pós-prandial, tem havido maior interesse em estudar as alterações dos níveis de lipoproteínas após as refeições e seu papel na etiologia da doença cardiovascular, embora os efeitos sobre os vasos foram menos avaliados¹²³. Outros efeitos deletérios desse tipo de dieta incluem obesidade, resistência insulínica e hipertensão arterial^{124,125}.

No entanto, dados revelados de alterações fisiológicas nos vasos periféricos têm sido controversos¹²³. Alguns investigadores observaram alterações na reatividade vascular induzidas por dieta rica em gordura induzindo hipertrigliceridemia pós-prandial e disfunção endotelial^{111,126}. Outros autores não têm observado alterações na reatividade vascular, mas

notaram mudanças no tônus arterial e até melhora na vasodilatação periférica, após uma dieta rica em gordura¹²⁷. O uso de diferentes tipos de dietas ricas em gordura utilizadas nos estudos pode ser um dos fatores para os resultados divergentes¹²³.

Períodos prolongados de hipertrigliceridemia pós-prandial levam à alteração na depuração de triglicerídeos em sua magnitude, podendo relacionar a metabolização dos triglicerídeos com a incidência de DAC^{109,128}.

Assim, os efeitos metabólicos pós-prandiais relacionados com a função endotelial estariam fortemente dependentes da magnitude da lipemia pós-prandial¹⁰⁸. Porém, há estudos que não demonstraram correlação entre a elevação de lipemia pós-prandial e a dilatação dependente do endotélio^{100,123,129,130}.

Zilversmit¹³¹, em 1979, já defendia o conceito de que a aterosclerose é um fenômeno criticamente pós-prandial. Com efeito, já foi estudada a relação entre o metabolismo lipoprotéico pós-prandial em indivíduos com e sem DAC¹³².

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar o papel da sobrecarga aguda predominante lipídica na reatividade vascular, em indivíduos com *diabetes mellitus* com e sem doença arterial coronariana, com doença arterial coronariana não-diabéticos e não-diabéticos sem doença coronariana.

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

No período de agosto de 2000 a fevereiro de 2005, foram selecionados 131 indivíduos, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP), dos quais 58 aceitaram participar deste estudo no Laboratório de Endotélio do InCor-HC-FMUSP.

Todos os pacientes assinaram o consentimento livre e esclarecido, segundo o modelo da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesp) do HC-FMUSP (Anexo A).

3.2 Métodos

Dos 58 indivíduos estudados, 19 foram excluídos no decorrer do estudo devido a: tabagismo (n = 1), obesidade (n = 2), artéria braquial > 5mm (n = 5), fibrilação atrial (n = 1), hormônio estimulador da tireóide (TSH) alterado (n = 1), baixo fluxo em artéria braquial (n = 1), teste de tolerância glicose alterado (n = 4), cintilografia de miocárdio alterada (n = 1) e abandono do estudo (n = 3).

Os trinta e nove indivíduos que permaneceram até o final do estudo foram distribuídos em quatro grupos, de acordo com a presença de *diabetes mellitus* e a doença arterial coronária, conforme indicado a seguir:

- **Grupo DAC 1:** 11 indivíduos portadores doença arterial coronária.
- **Grupo DM:** 10 indivíduos portadores de DM Tipo 2.
- **Grupo DM + DAC:** 11 indivíduos portadores de DM Tipo 2 e com doença arterial coronária.
- **Grupo Controle:** 7 indivíduos não-portadores de DM do Tipo 2 e sem doença arterial coronária.

A doença arterial coronariana foi avaliada pelo histórico de evento coronariano ou angiografia coronariana ou cintilografia miocárdica. O diagnóstico do DM do Tipo 2 foi avaliado tanto no grupo DAC quanto no Controle por meio do teste oral de tolerância à glicose.

3.2.1 Critérios de inclusão

- Sexo masculino.
- Idade entre = 20 e = 75 anos.
- Índice de massa corpórea (IMC) = 20 e = 35kg/m².
- Portadores de DM do Tipo 2 com e sem doença arterial coronária.
- Não-portadores de DM do Tipo 2 com doença arterial coronária.
- Não-portadores de DM do Tipo 2 e sem doença arterial coronária.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Sexo feminino.
- Idade < 20 e > 75 anos.
- Duração do DM Tipo 2 com mais de 10 anos.
- Insulinoterapia.
- Tabagismo.

- Portador de hipotireoidismo.
- Portador de insuficiência renal.
- Portador de insuficiência hepática.
- Portador de fibrilação atrial.
- Portador de insuficiência cardíaca congestiva.
- Diâmetro da artéria braquial = 5mm e = 2,5mm.

3.2.3 Avaliação clínica

Os indivíduos foram avaliados por meio de anamnese dirigida, para pesquisa de tempo e evolução do DM e presença de complicações microvasculares clínicas, presença ou ausência de doença coronariana.

3.2.4 Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial foi realizada no decorrer de oito horas em cinco tempos, no dia da realização do teste de sobrecarga: basal (B), duas (2h), quatro (4h), seis (6h) e oito horas (8h), após a ingestão da carga lipídica.

3.2.4.1 Avaliação da reatividade vascular

Vinte e quatro horas antes do teste foi realizada reatividade vascular basal (B0) e estudo do nitrato (NT0). A reatividade vascular foi realizada nos tempos basal (B1), 4h e 8h, e o estudo do nitrato (NT8h) no dia da realização do teste.

Foram suspensos os anti-hipertensivos e nitratos 24 horas antes do teste de reatividade. Os anticoagulantes e as estatinas foram mantidas desde que estivessem com a dose estável por, no mínimo, três meses. Em

caso de uso de antiinflamatórios não-esteróides, os indivíduos teriam de aguardar 15 dias para a realização do exame, sem a utilização destes.

Para avaliar a função endotelial, foram utilizados os critérios segundo o “Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories”, como descrito a seguir¹³³.

O ultra-som foi o método não-invasivo empregado para testar a função endotelial de uma artéria sistêmica, usando imagem de alta resolução. Este método avalia as mudanças do diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento de fluxo por hiperemia reativa e nitrato sublingual. A validade deste método foi amplamente confirmada em estudos prévios^{134,135}

A escolha da artéria braquial é baseada no fato de que a disfunção endotelial avaliada nesta artéria tem uma alta correlação com a disfunção endotelial na circulação coronariana, indicando ser um parâmetro útil de avaliação de risco para evolução da coronariopatia isquêmica¹³⁶.

Mudanças no diâmetro da artéria braquial foram avaliadas pela imagem do ultra-som modo bidimensional*, equipado com transdutor linear 7,5MHz, e “software” para imagem bidimensional e Doppler e monitorização eletrocardiográfica, em ambiente com temperatura controlada variando de 20°C a 25°C.

No laboratório, o paciente fica em posição supina por 15 minutos antes do início do exame e permanece assim até o final do exame. As medidas são feitas no repouso, durante hiperemia reativa, seguida de repouso e após nitrato. Quanto ao membro superior usado para esta avaliação, não existe relato na literatura especificando qual lado deve ser usado. Optou-se pelo

* ATL modelo APOGEE 800 plus – Bothell, WA – USA.

membro superior esquerdo para facilitar a coleta de sangue à direita, como indicado na maioria das publicações.

A artéria braquial acima da prega do cotovelo é medida em secção longitudinal. Uma marca anatômica é utilizada para que se obtenha sempre a mesma imagem dela. Esta marca é a prega do cotovelo. O centro do vaso será identificado por meio da imagem mais clara entre a parede anterior e posterior do vaso e o Doppler posicionado a 60° em relação ao centro do vaso. A profundidade e o ganho são otimizados para identificar a luz e a parede do vaso durante cada estudo. O aumento do fluxo é induzido pela insuflação de um torniquete pneumático ao redor do braço até 250mmHg, por cinco minutos, seguido de desinsuflação deste (hiperemia reativa), proporcionando a isquemia e subsequente dilatação dos vasos periféricos distais de resistência via mecanismos auto-regulatórios. Após a desinsuflação do torniquete, avalia-se um breve aumento de fluxo na artéria braquial para acomodar os vasos de resistência dilatados. O resultado do aumento de fluxo leva à dilatação da artéria braquial. Após desinsuflado o torniquete, monitoram-se os cinco primeiros fluxos e o diâmetro da artéria avaliado por um período de 15 a 120 segundos. Outras medidas de diâmetro e fluxo são feitas após 20 minutos de repouso. No que diz respeito ao nitrato, as medidas são feitas após 5 minutos do uso de um “spray” de nitrato sublingual^{**}, sendo utilizados dois jatos com a dose de 0,15mg e 0,30mg, subsequentemente.

O diâmetro da artéria braquial é medido no corte longitudinal com a visualização da luz para a camada íntima da parede anterior até a posterior.

^{**} Natispray (Trinitrine) – Laboratoire Procter et Gamble Pharmaceuticals, France

A análise da imagem é realizada entre as camadas média-adventícia destas paredes, por um “software” que permite medir um segmento da artéria e calcular a média das medidas obtidas. As imagens são adquiridas em seis ciclos cardíacos e expressas em média, coincidente com a onda R do eletrocardiograma (diâmetro mínimo).

A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) é expressa pela porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial após estímulo em relação ao diâmetro basal, conforme fórmula a seguir. Considerada normal, DMF que indica a função endotelial íntegra é > 10% nas mulheres e > 8% nos homens⁸⁹.

$$\%DMF = \frac{(\text{Diâmetro na hiperemia reativa} - \text{diâmetro basal}) \times 100}{\text{Diâmetro basal}}$$

[Fonte: Pedro *et al.*, 2003⁸⁹]

Para a avaliação da função endotélio-independente, é analisada a artéria braquial na mesma posição supina após repouso de 20 minutos da hiperemia reativa, monitorando o diâmetro e fluxo e após cinco minutos da administração do “spray” por via sublingual de nitrato 0,45mg (0,15 + 0,30mg), considerando-se normal uma dilatação acima de 10%⁸⁹.

A seguir está a fórmula para o cálculo da porcentagem de mudança no diâmetro após uso de nitrato [porcentagem de dilatação arterial pós-nitrato - % dilatação mediada pelo nitrato (DMN)].

$$\%DMN = \frac{(\text{Diâmetro pós-nitrato} - \text{diâmetro pré-nitrato})}{\text{Diâmetro pré-nitrato}} \times 100$$

[Fonte: Pedro *et al.*, 2003⁸⁹]

Os diâmetros e fluxos são medidos diretamente da gravação em videoteipe. A precisão da análise da reatividade da artéria braquial é altamente dependente das imagens ultra-sonográficas.

3.2.4.2 Avaliação dos exames laboratoriais basais

- Hemograma completo com plaquetas.
- Creatinina.
- Uréia.
- Transaminase Glutâmico Oxaloacética (TGO).
- Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP).
- Gama-Glutamil Transferase (γ GT).
- Ácido úrico.
- Sódio.
- Potássio.
- Hormônio estimulador da tireóide.
- Tiroxina livre.
- Glicemia.
- Insulina.
- Hemoglobina glicada.
- Colesterol total e frações, HDL-colesterol e LDL-colesterol.
- Triglicerídeos.

As técnicas laboratoriais estão descritas no Anexo B.

3.2.5 Sobrecarga lipídica

A sobrecarga lipídica foi realizada pela dieta desenvolvida pelo Departamento de Nutrição do InCor-HC-FMUSP (Quadros 2 a 5).

Quadro 2 - Composição da dieta rica em lipídios

Alimentos ingeridos	Quantidade (g/m²AC)
Leite de coco fresco	25
Creme de leite	150
Manteiga sem sal	25
Leite em pó integral	20

Quadro 3 - Composição da dieta rica em lipídios

Calorias	630 kcal/m²	%
Protídeos*	10,0g	6,3
Lipídios	60,0g	84,8
Glicídios	14,0g	8,9

*As proteínas de alto valor biológico que fazem parte dos subgrupos de protídeos representam 90,0% (9,0g)

Quadro 4 - Composição calórica por grama de hidrato de carbono, proteína e gordura

	Calorias
1 g de proteína	4Kcal
1 g de hidrato de carbono	4Kcal
1 g de gordura	9Kcal

Para o cálculo da superfície corpórea foi utilizada a fórmula¹³⁷ abaixo:

$$\text{Log área da SC} = 0,425 \log P + 0,725 \log A - 2,1436$$

Onde:

P = peso em kg

A = altura em cm

área da SC = área da superfície corpórea em m²

Quadro 5 - Detalhamento da dieta para uma superfície corpórea de 1 m²

	Leite de coco fresco	Creme de leite	Manteiga sem sal	Leite em pó integral	TOTAL
Quantidade (g)	25	150	25	20	
Calorias (Kcal)	57,50	293,13	180,00	99,17	629,80
Proteínas (g)	0,57	4,05	0,20	5,26	10,09
Lipídios (g)	5,96	28,94	20,30	5,34	60,54
Glicídios (g)	1,39	5,49	0,00	7,68	14,56
Ácidos graxos saturados (g)	5,29	18,06	12,50	3,35	39,19 (64,73%)
Gordura poliinsaturada g)	0,07	1,08	1,00	0,13	2,28 (3,53%)
Gordura monossaturada (g)	0,25	8,37	6,00	1,58	16,21 (26,77%)
Colesterol (mg)	0,00	99,38	55,00	19,42	173,80 (0,28%)

Todos os indivíduos iniciaram o estudo entre oito e nove horas com 12 horas de jejum. Após a realização da reatividade vascular basal e coleta de sangue para análises basais, foi administrada uma dieta líquida rica em lipídios, por via oral, ingerida em um período de 10 minutos.

Durante todo o período do estudo os participantes permaneceram em jejum, apenas beberam água.

Um dia antes da administração da dieta-teste é feita a medida da circunferência abdominal e aferido o peso e a altura dos indivíduos para o cálculo da dieta em função da superfície corpórea (SC) em metros quadrados.

3.2.6 Avaliação dos exames laboratoriais nos tempos B, 2h, 4h, 6h e 8h

- Glicemia.
- Insulina.
- Triglicerídeos.
- Colesterol total e frações (LDL-colesterol, HDL-colesterol).

A fração LDL-colesterol foi dosada em todos os tempos em virtude do aumento de triglicerídeos > 400mg/dL, o que impossibilita a aplicação da fórmula de Friedwald¹³⁸.

$$\text{LDL}_{\text{colesterol}} = (\text{CT} - \text{HDL}_{\text{colesterol}}) - \left(\frac{\text{TG}}{5} \right)$$

3.2.7 Desenho do estudo

Todos os indivíduos incluídos no estudo realizaram no dia anterior ao teste de sobrecarga lipídica testes basais de hiperemia reativa (reatividade endotélio-dependente) e após estímulo com nitrato (endotélio-independente). Esta avaliação no dia anterior objetiva a obtenção de um valor nitrato-dependente basal, 24h antes da sobrecarga lipídica, evitando-se, assim, um efeito residual do vasodilatador, na avaliação da reatividade endotélio-independente após a ingestão lipídica.

3.2.8 Análise estatística

Ao início, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os quatro grupos utilizou-se a Análise de variância a um fator¹³⁹ com as comparações múltiplas por meio do teste de Bonferroni.

Para verificar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, que é indicado para a comparação de proporções quando ocorrem frequências esperadas menores do que 5¹³⁹.

A fim de averiguar o comportamento dos grupos, considerando as condições estudadas, usou-se a técnica de Análise de variância com medidas repetidas¹⁴⁰, consistindo no ajuste de um modelo linear multivariado, a partir do qual as seguintes hipóteses foram testadas:

H₀₁: Os perfis médios de resposta correspondentes aos grupos são paralelos, ou seja, não existe interação entre o fator grupo e o fator condição de avaliação.

H₀₂: Os perfis médios de resposta são coincidentes, ou seja, não existe efeito do fator grupo.

H₀₃: Os perfis médios de resposta são paralelos ao eixo das abscissas, ou seja, não há efeito do fator condição de avaliação.

As hipóteses H_{02} e H_{03} só foram testadas quando não se rejeitou H_{01} . Caso contrário, foram testadas hipóteses de igualdade entre subconjuntos dos grupos e entre as condições avaliadas.

A estatística de Wilks, com a aproximação para a estatística F , foi utilizada no teste das hipóteses acima.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 Dados clínicos basais

Pela análise de variância, os grupos DAC, DM e DM + DAC não apresentam diferença estatisticamente significativa entre si com relação aos dados basais. Todavia, se comparados com o grupo Controle, apresentam diferença estatisticamente significativa nos seguintes critérios: idade, pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial sistólica (PAS). (Tabela 1, Anexo D)

Tabela 1 - Média ± DP das características clínicas basais

	Grupos			p
	DAC (n = 11)	DM (n = 10)	DM + DAC (n = 11)	Controle (n = 7)
Idade (anos)	53,73 ± 7,32	55,70 ± 8,78	53,64 ± 6,82	39,86 ± 6,44
Peso (kg)	79,15 ± 7,38	74,24 ± 8,92	78,15 ± 10,61	73,50 ± 12,03
Estatura (m)	1,67 ± 0,05	1,68 ± 0,07	1,70 ± 0,07	1,69 ± 0,03
IMC (kg/m ²)	28,29 ± 2,71	26,27 ± 2,78	27,04 ± 3,37	25,59 ± 4,39
CA (cm)	97,82 ± 7,67	94,3 ± 8,10	97,59 ± 7,71	89,43 ± 10,94
PAS (mmHg)	145,18 ± 20,24	137,80 ± 15,57	142,64 ± 32,07	117,71 ± 7,54
PAD (mmHg)	88,36 ± 8,37	87,60 ± 8,50	86,09 ± 9,02	76,00 ± 7,05
Pulso (bpm)	70,18 ± 13,7	67,20 ± 6,00	64,27 ± 9,06	66,14 ± 9,26

4.2 Medicação utilizada

Pelo teste exato de Fisher, verificou-se que os grupos diferem estatisticamente com relação ao uso de: estatinas, ácido acetilsalisílico (AAS), betabloqueador, inibidor da enzima de conversão de angiotensina (IECA), bloqueador de cálcio, glibenclamida e metformina. (Tabela 2, Anexo E)

Tabela 2 - Medicação utilizada

	Grupos				p
	DAC (n = 11)	DM (n = 10)	DM + DAC (n = 11)	Controle (n = 7)	
Estatina	8	2	7	0	0,003
Propatilnitrato	4	0	1	0	0,073
Bloqueador de cálcio	5	0	3	0	0,026
Betabloqueador	10	1	7	0	< 0,001
Diurético	4	3	1	0	0,234
IECA	8	3	6	0	0,013
Bloq. AT1	1	1	0	0	0,837
AAS	10	3	8	0	< 0,001
Glibenclamida	0	5	4	0	0,008
Metformina	0	8	7	0	< 0,001

4.3 Dados basais de laboratório

Pela análise de variância, o ácido úrico apresentou-se elevado no grupo DAC em comparação aos outros três, sendo esta diferença estatisticamente significativa. A glicemia de jejum foi significativamente menor nos grupos DAC e Controle do que nos dos diabéticos (grupos DM e DM + DAC).

A hemoglobina glicada foi menor no grupo Controle e DAC em relação aos dos diabéticos (grupos DM e DM + DAC).

Em relação à insulina e triglicerídeos, o grupo Controle apresentou médias significativamente menores que dos outros três grupos.

Os demais parâmetros não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. (Tabela 3, Anexo F)

Tabela 3 - Média ± DP das medidas basais de laboratório

Exames	Grupos			p
	DAC (n = 11)	DM (n = 10)	DM + DAC (n = 11)	
Hemoglobina (g/dL)	15,35 ± 0,99	14,58 ± 1,70	15,24 ± 0,99	0,4440
Hematócrito (%)	44,73 ± 2,45	42,40 ± 4,70	44,91 ± 2,74	0,2132
Leucócitos (/mm ³)	6736,36 ± 833,40	6890 ± 2183,00	6182,00 ± 2253,00	0,2536
Plaquetas (/mm ³)	231000,00 ± 39904,00	212000,00 ± 66006,00	232000,00 ± 58986,00	0,3156
Creatinina (mg/dL)	1,03 ± 0,17	0,92 ± 0,15	0,89 ± 0,12	0,1900
Uréia (mg/dL)	35,55 ± 8,18	32,20 ± 8,36	32,55 ± 6,39	0,7202
TGO (U/L)	10,45 ± 1,75	10,3 ± 2,83	12,18 ± 3,68	0,4275
TGP (U/L)	14,82 ± 4,07	16,10 ± 8,86	19,45 ± 9,50	0,6403
Gama-GT (U/L)	23,18 ± 12,38	24,20 ± 12,43	27,73 ± 9,77	0,7258
Ácido úrico (mg/dL)	7,22 ± 1,21	5,27 ± 1,13	5,54 ± 1,44	0,0031
Sódio (mEq/L)	139,60 ± 1,63	139,6 ± 1,17	139,00 ± 2,76	0,8202

Continua

Conclusão

Exames	Grupos			p
	DAC (n = 11)	DM (n = 10)	DM + DAC (n = 11)	Controle (n = 7)
Potássio (mEq/L)	4,34 ± 0,37	4,36 ± 0,23	4,50 ± 0,33	4,39 ± 0,20
TSH (μUI/mL)	1,59 ± 0,91	1,24 ± 0,46	1,03 ± 0,42	1,84 1,11
T4Livre (ng/dL)	11,35 ± 0,22	1,31 ± 0,22	1,32 ± 0,15	1,34 ± 0,15
Glicemia de jejum (mg/dL)	92,00 ± 7,54	172,60 ± 58,33	164,20 ± 62,70	88,29 ± 5,53
Insulina jejum (μU/mL)	13,14 ± 3,39	10,63 ± 7,80	12,63 ± 7,63	5,67 ± 2,07
HOMA _{IR} *	2,74 ± 0,98	4,26 ± 2,25	5,59 ± 3,92	1,16 ± 0,38
HbA1c (%)	6,05 ± 0,30	6,81 ± 1,68	7,59 ± 1,57	5,43 ± 0,45
Colesterol total (mg/dL)	208,40 ± 24,05	174,80 ± 41,33	198,70 ± 38,95	168,00 ± 21,64
HDL-colesterol (mg/dL)	43,18 ± 9,12	43,50 ± 11,58	38,91 ± 8,57	43,86 ± 7,82
LDL-colesterol (mg/dL)	133,10 ± 23,18	105,50 ± 37,26	128,20 ± 38,62	106,60 ± 20,48
Triglicerídeos (mg/dL)	161,10 ± 40,16	133,60 ± 74,24	170,60 ± 103,60	87,86 ± 45,79

* Os grupos DAC, DM, DM + DAC e Controle apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao HOMA_{IR} (p < 0,001), sendo que o grupo Controle difere dos demais (p = 0,05)

4.4 Avaliação por análise de variância das medidas bioquímicas durante o teste de sobrecarga lipídica nos quatro grupos de estudo

Após a sobrecarga lipídica, foi observado aumento significativo dos triglicerídeos nos períodos 2h, 4h, 6h e 8h, em relação ao basal, nos quatro grupos ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferença no comportamento da curva de triglicerídeos pós-teste entre os diferentes grupos ($p = 0,2279$). (Gráfico 1)

Gráfico 1 - Valores dos triglicerídeos (mg/dL) antes e após sobrecarga lipídica

O comportamento da glicemia nos grupos DM e DM + DAC foi de queda no decorrer do teste, enquanto nos grupos DAC e Controle, não houve variação significativa. (Gráfico 2)

Gráfico 2 - Valores da glicemia (mg/dL) antes e após a sobrecarga de lipídios

A insulina apresentou comportamento semelhante nos quatro grupos ($p = 0,5475$), com acréscimo estatisticamente significativo na segunda hora ($p < 0,001$) e decréscimo progressivo até a oitava. (Gráfico 3)

Gráfico 3 - Valores da insulinemia ($\mu\text{U/mL}$) antes e após a sobrecarga de lipídios

Em relação aos outros parâmetros lipídicos, também não houve diferença de comportamento entre os grupos [LDL ($p = 0,2222$), HDL ($p = 0,4661$) e colesterol total (CT) ($p = 0,5123$)], mas apresentaram alterações significativas nos quatro grupos no decorrer do teste de sobrecarga lipídica. (Tabelas 4 a 7, Anexo G)

Tabela 4 - Média ± DP dos resultados pós-teste de sobrecarga lipídica no grupo DAC

	0h	2h	4h	6h	8h	p
Glicemia (mg/dL)	92,00 ± 7,54	99,64 ± 11,74	93,18 ± 11,01 ^{††}	88,64 ± 6,41	91,91 ± 6,93	0,0089
Insulina (μU/mL)	13,13 ± 3,38	26,43 ± 7,66	21,29 ± 11,28	14,57 ± 7,81	13,14 ± 4,98	< 0,001
Colesterol Total (mg/dL)	208,36 ± 24,05	210,27 ± 23,42	213,18 ± 23,24	215,27 ± 23,01	223,82 ± 29,33	< 0,001
HDL-c (mg/dL)	43,18 ± 9,12	42,27 ± 8,45	40,73 ± 8,50	40,18 ± 7,39	41,18 ± 7,88	0,0012
LDL-c (mg/dL)	133,09 ± 23,18	125,00 ± 24,51	120,82 ± 23,80	113,18 ± 28,68	130,45 ± 33,61	< 0,001
Triglicérides (mg/dL)	161,09 ± 40,16	215,64 ± 46,23	352,00 ± 156,83	345,73 ± 100,52	284,45 ± 91,28	< 0,001

Tabela 5 - Média $\pm$ DP dos resultados pós-teste de sobrecarga lipídica no grupo DM

	0h	2h	4h	6h	8h	p
Glicemia (mg/dL)	172,60 $\pm$ 58,33	170,40 $\pm$ 54,58	153,90 $\pm$ 46,89	135,40 $\pm$ 44,85	126,10 $\pm$ 41,65	< 0,001
Insulina (μ U/mL)	10,62 $\pm$ 7,80	20,25 $\pm$ 13,73	14,13 $\pm$ 6,70	12,00 $\pm$ 7,54	10,88 $\pm$ 7,08	< 0,001
Colesterol Total (mg/dL)	174,80 $\pm$ 41,33	177,80 $\pm$ 45,63	186,00 $\pm$ 50,57	187,30 $\pm$ 48,45	188,40 $\pm$ 47,26	< 0,001
HDL-c (mg/dL)	43,50 $\pm$ 11,58	42,40 $\pm$ 10,67	41,50 $\pm$ 10,15	41,20 $\pm$ 10,78	40,80 $\pm$ 10,55	0,0012
LDL-c (mg/dL)	105,50 $\pm$ 37,26	97,00 $\pm$ 38,55	99,60 $\pm$ 38,36	103,20 $\pm$ 41,60	98,10 $\pm$ 37,25	< 0,001
Triglicérides (mg/dL)	133,60 $\pm$ 74,24	223,80 $\pm$ 155,30	358,20 $\pm$ 247,36	355,20 $\pm$ 245,40	335,50 $\pm$ 244,35	< 0,001

Tabela 6 - Média $\pm$ DP dos resultados pós-teste de sobrecarga lipídica no grupo DM + DAC

	0h	2h	4h	6h	8h	p
Glicemia (mg/dL)	164,18 $\pm$ 62,70	155,36 $\pm$ 62,55	139,55 $\pm$ 57,77	125,27 $\pm$ 46,55	117,09 $\pm$ 36,19	< 0,001
Insulina (μ U/mL)	12,63 $\pm$ 7,63	22,63 $\pm$ 15,62	17,13 $\pm$ 10,03	13,25 $\pm$ 6,32	10,75 $\pm$ 4,10	< 0,001
Colesterol Total (mg/dL)	198,73 $\pm$ 38,95	204,45 $\pm$ 41,56	207,00 $\pm$ 42,45	208,91 $\pm$ 41,35	208,82 $\pm$ 35,96	< 0,001
HDL-c (mg/dL)	38,91 $\pm$ 8,57	37,82 $\pm$ 7,63	37,00 $\pm$ 7,78	36,18 $\pm$ 7,60	36,36 $\pm$ 7,98	0,0012
LDL-c (mg/dL)	128,18 $\pm$ 38,62	121,45 $\pm$ 41,66	115,64 $\pm$ 50,44	121,36 $\pm$ 44,39	115,55 $\pm$ 29,60	< 0,001
Triglicérides (mg/dL)	170,64 $\pm$ 103,62	239,82 $\pm$ 91,53	340,00 $\pm$ 114,68	394,09 $\pm$ 154,42	370,55 $\pm$ 158,99	< 0,001

Tabela 7 - Média ± DP dos resultados pós-teste de sobrecarga lipídica no grupo Controle

	0h	2h	4h	6h	8h	p
Glicemia (mg/dL)	88,29 ± 5,53	85,43 ± 5,91	86,57 ± 2,57	81,86 ± 6,89	86,29 ± 7,52	0,1484
Insulina (µU/mL)	5,67 ± 2,06	9,50 ± 3,73	8,50 ± 3,51	6,17 ± 3,06	4,67 ± 1,63	< 0,001
Colesterol Total (mg/dL)	168,00 ± 21,64	177,29 ± 21,37	180,43 ± 24,91	181,71 ± 23,97	182,57 ± 29,94	< 0,001
HDL-c (mg/dL)	43,86 ± 7,82	45,00 ± 7,75	44,29 ± 8,34	44,00 ± 8,23	44,71 ± 8,85	0,0012
LDL-c (mg/dL)	106,57 ± 20,48	101,71 ± 18,67	99,00 ± 17,72	90,29 ± 26,16	97,43 ± 21,81	< 0,001
Triglicérides (mg/dL)	87,86 ± 45,79	153,71 ± 40,50	185,43 ± 51,72	237,29 ± 99,77	203,00 ± 98,79	< 0,001

4.5 Reatividade vascular

4.5.1 Na situação basal

A resposta do diâmetro arterial em relação à hiperemia não diferiu entre o basal do dia anterior ao teste de sobrecarga (B0) e o do dia seguinte em que se realizou a sobrecarga (B1). A Média $\pm$ DP da % DMF no grupo DAC foi $7,44 \pm 4,30\%$ (com 4/11 = 8%), antes da sobrecarga lipídica, sendo de $7,01 \pm 4,53\%$ no grupo DM (4/10 = 8%), no grupo DM + DAC o valor percentual foi de $10,34 \pm 5,10\%$ (8/11 = 8%) e no grupo Controle $9,91 \pm 2,97$ (4/7 = 8%).

Quanto à variação do diâmetro braquial pós-nitrato, a média da % DMN $\pm$ DP foi no grupo DAC $19,85 \pm 8,66\%$ (1/11 = 10%), no grupo DM $15,68 \pm 11,43\%$ (3/10 = 10%) e no grupo DM + DAC $21,24 \pm 11,82\%$ (em 2/11 = 10%) e no grupo Controle $20,05 \pm 3,73$ (0/7 = 10%).

4.5.2 Após a sobrecarga lipídica

4.5.2.1 Em relação à variação de diâmetro pelo fluxo

No decorrer do teste de sobrecarga lipídica, os quatro grupos não apresentaram diferença de comportamento em relação à DMF ($p = 0,3968$).

Na avaliação da reatividade vascular, após sobrecarga lipídica, a Média da % DMF $\pm$ DP no grupo DAC foi $9,02 \pm 5,43\%$ ($7/11 = 8\%$) no tempo 4h e $9,27 \pm 7,00\%$ ($6/11 = 8\%$) no tempo 8h. No grupo DM foi $3,41 \pm 2,72\%$ ($0/10 = 8\%$) no tempo 4h e $8,58 \pm 5,63\%$ ($4/10 = 8\%$) nas 8h. No grupo DM + DAC, o resultado foi $9,25 \pm 6,64\%$ ($6/11 = 8\%$) no tempo 4h e $10,91 \pm 8,36\%$ ($7/11 = 8\%$) no de 8h. No grupo Controle, o resultado foi de $10,93 \pm 2,59\%$ ($6/7 = 8\%$) no tempo 4h e $8,72 \pm 4,93\%$ ($3/11 = 8\%$) no de 8h. (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Percentual da mudança do diâmetro da artéria mediada pela hiperemia pós-isquemia antes (B1) e 4h e 8h após a sobrecarga lipídica

4.5.2.2 Em relação à variação do diâmetro pelo nitrato

Em relação ao nitrato, a resposta entre os grupos não diferiu, quando comparado o teste realizado 8h após sobrecarga com aquele realizado no dia anterior ($p = 0,9485$).

Na avaliação do diâmetro braquial pós-nitrato, após sobrecarga lipídica, a Média da % DMF $\pm$ DP no tempo 8h no grupo DAC foi $19,27 \pm 7,73\%$ (9/11 = 10%). No grupo DM na oitava hora foi $18,11 \pm 13,30\%$ (7/10 = 10%). No grupo DM + DAC na oitava hora o resultado foi $20,99 \pm 7,62\%$ (10/11 = 10%). No grupo Controle o resultado no tempo correspondente foi $18,05 \pm 6,11\%$ (6/7 = 10%) (Gráfico 5, Anexo G).

Gráfico 5 - Percentual da mudança do diâmetro da artéria mediada pelo nitrato no basal vs 8h após a sobrecarga lipídica

5. DISCUSSÃO

Uma hipótese fisiopatológica correlacionando a geração pós-prandial de lipoproteínas ricas em quilomícrons e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), com o desenvolvimento da aterosclerose, foi formulada há mais de 20 anos por Zilversmit¹³¹. O papel dos triglicerídeos como marcador de risco para doença cardiovascular tem sido tema de debate há anos, havendo dados controversos na literatura. A maioria dos dados disponíveis, quando avaliados de maneira univariada, mostra correlação entre hipertrigliceridemia de jejum e doença arterial coronariana. Entretanto, controlando-se este efeito para outros fatores, notadamente o nível baixo de HDL-colesterol, esta relação perde força^{141,142}.

A metanálise, com dados de 57 mil indivíduos de 17 estudos, indicou que os triglicerídeos são um fator de risco independente para moléstias cardiovasculares também quando ajustado para o HDL-colesterol¹⁴³.

Eberly *et al.*¹⁴⁴, avaliando dados do seguimento e intervenção de fatores de riscos multivariáveis ("Multiple Risk Factor Intervention Trial" - MRFIT), constataram que níveis de triglicerídeos de jejum e após refeições podem ser usados para previsão de risco cardiovascular.

Por outro lado, a incidência de DAC é duas a três vezes aumentada em pacientes diabéticos em relação à população geral. As bases

fisiopatológicas que sustentam este risco aumentado ainda não estão bem estabelecidas e muito se especula sobre a disfunção endotelial do paciente diabético e, ainda mais, o papel do metabolismo pós-prandial (glicídico e lipídico) alterado destes pacientes como sendo um dos fatores envolvidos na morbidade cardiovascular desta população¹⁴⁵.

Ceriello *et al.*¹⁴⁶ registraram que a hiperglicemia e hipertrigliceridemia pós-prandiais são fatores independentes e acumulativos para estresse oxidativo e disfunção endotelial. No paciente com DM Tipo 2, a elevação dos triglicerídeos e das VLDL-colesterol e quilomícrons, no período pós-prandial, têm sido descrita como maior do que a observada em não-diabéticos¹⁴⁷. A correlação dos níveis de triglicerídeos de jejum com os níveis pós-prandiais em pacientes diabéticos é controversa. Alguns trabalhos descreveram que os níveis de trigliceridemia de jejum foram preditivos da excursão lipêmica pós-prandial¹¹⁹. Outros, entretanto, apontaram que mesmo em pacientes com ótimo controle glicêmico e baixos níveis de triglicerídeos de jejum (<150 mg/dL), é freqüente a hiperlipemia após teste de sobrecarga lipídica^{148,149}. Alguns dos determinantes clássicos da hipertrigliceridemia em jejum parecem diferir de outros fatores que estão relacionados com a resposta pós-prandial¹⁵⁰.

A dieta usada neste estudo para o teste de sobrecarga de gorduras – 60g de lipídios, sendo 64% de gordura saturada – induziu em todos os grupos estudados – DAC, DM, DM + DAC e Controle – aumento significativo da trigliceridemia pós-teste e tendência para pico na quarta hora nos grupos DM e DAC e na sexta hora nos grupos DM + DAC e Controle, semelhante ao verificado em outros estudos^{151,148}.

Do mesmo modo, o colesterol total circulante também apresentou uma tendência de elevação após a sobrecarga, incremento não tão acentuado como o observado com os triglicerídeos, porém com pico um pouco mais tardio. As frações (LDL-colesterol e HDL-colesterol) tenderam a diminuir com a progressão das coletas após o teste. Este achado é coerente com o processo descrito de aumento da transferência dos triglicerídeos das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, derivadas do intestino (quilomícrons) e do fígado (VLDL-colesterol) para LDL-colesterol e HDL-colesterol, resultando em LDL-colesterol e HDL-colesterol pequenas e densas (aterogênicas) com o transporte em direção reversa dos ésteres de colesterol, notado no período pós-prandial^{132,152}.

Em relação ao metabolismo glicêmico, os grupos DM e DM + DAC apresentaram glicemia média significativamente mais alta em comparação ao grupo DAC (não-diabéticos) e Controle, apesar da avaliação pré-teste indicar que a diferença estava presente apenas na glicemia de jejum, mais baixa nos não-diabéticos. O comportamento glicêmico pós-teste nos diabéticos caracterizou-se pela diminuição glicêmica ao longo das dosagens ($p < 0,001$). Deve-se levar em consideração que, ao final das avaliações, os pacientes já se aproximavam de 20h desde o início do jejum prévio à sobrecarga lipídica.

Diversamente à glicemia, a insulinemia foi semelhante nos quatro grupos, com o mesmo comportamento de elevação nos tempos 2h e 4h após sobrecarga em todos eles, de acordo com o que já foi descrito¹²¹. Este achado é interessante, desde que esteja bem estabelecida a ação

vasodilatadora da insulina, pois ela ativa o receptor IRS-1 localizado na cavéola endotelial, que facilita a entrada de cálcio e, portanto, a geração de NO, causando vasodilatação⁸⁷.

Existem três fatores descritos que poderiam ser responsáveis pelo estímulo, em condições de jejum, à secreção de insulina: glicose, ácidos graxos e proteínas. Em indivíduos saudáveis, foi demonstrado que a elevação aguda de ácidos graxos induz hiperinsulinemia. Além disso, está descrita uma eficiência maior de ácidos graxos saturados em relação aos insaturados em induzir secreção insulínica, assim refletido pelo seu maior efeito inotrópico sobre a insulina¹⁵³.

O $HOMA_{IR}$ ¹⁵⁴ indicou, dentro das limitações da sua concepção, claramente que os pacientes dos grupos DAC, DM, DM + DAC tinham maior resistência à insulina do que os Controles, indicando que o DAC é uma condição de resistência à insulina¹⁵⁵, assim como o DM, embora o $HOMA_{IR}$ fosse similar nos grupos DM e DM + DAC.

A reatividade vascular aferida tanto pela hiperemia reativa, que avalia a função endotélio-dependente, quanto após a administração de nitroglicerina, endotélio-independente, não revelou alteração significativa em resposta à sobrecarga de lipídios. Com efeito, a hipertrigliceridemia pós-sobrecarga observada em todos os grupos não se correlacionou com alteração da função endotelial. Este achado foi descrito anteriormente, com alguns trabalhos mostrando até melhora da função endotelial^{100,123}. Porém, vários outros estudos indicaram a piora da função endotelial após hiperlipemia^{108,112}. A presença do pico insulínico, sem elevação simultânea

de glicemia nos quatro grupos, pode ser o fator que levou à manutenção da função endotelial, sendo prevalente neste caso o efeito vasodilatador deste hormônio. A composição da dieta utilizada neste estudo, bastante rica em gordura saturada (45g, ou seja, 91% das 630 Kcal) e pobre em hidratos de carbono (14g, ou seja, 8% de 630 Kcal), pode ter sido fator determinante para a ocorrência desses resultados, como demonstrado em estudos com indivíduos saudáveis. A dieta rica em gordura saturada tem sido associada a aumento de triglicerídeos e insulina e redução do HDL-colesterol no período pós-teste de sobrecarga¹⁵⁶.

O grupo Controle apresentou comportamento semelhante aos demais no que diz respeito à resposta do triglicerídeos, insulina, DMF e DMN à sobrecarga lipídica, apesar de apresentar níveis basais de triglicerídeos e insulina menores do que os outros grupos.

Um outro aspecto interessante é que o grupo DM apresentou tendência não-significativa de queda da função endotelial na quarta hora após sobrecarga, momento do pico de elevação de TG em relação ao basal ($p = 0,0556$). Um fator que poderia explicar esta tendência diferente neste grupo é o menor índice de uso de estatina e ácido acetilsalicílico em relação aos outros dois grupos, considerando que estas drogas têm efeito favorável na função endotelial^{146,157,158}.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo, a hiperlipemia induzida por uma dieta rica em lipídios, os grupos DAC, DM, DM+DAC e Controle, acompanhada de hiperinsulinemia induzida e sem elevação glicêmica, porém com queda nos DM do Tipo 2, não se acompanhou de disfunção endotelial medida tanto pela hiperemia reativa quanto pela administração de vasodilatador.

Mais estudos são ainda necessários no sentido de avaliar o comportamento dos demais componentes que caracterizam a disfunção endotelial, assim como dados prospectivos que correlacionem a lipemia pós-prandial com o risco cardiovascular elevado dos pacientes com *diabetes mellitus* Tipo 2.

7. ANEXOS

Anexo A - Termo de consentimento livre esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ? F ?
DATA NASCIMENTO: / /
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE :
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ? F ?
DATA NASCIMENTO: / /
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD ()

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

ANÁLISE DA REATIVIDADE VASCULAR NO DIABETES TIPO 2 E DOENÇA CORONARIANA APÓS SOBRECARGA LIPÍDICA

2. PESQUISADOR: Luiz Antônio Raio Granja

CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 32756

UNIDADE DO HCFMUSP: Núcleo de Diabetes – Coração/ Grupo de Aterosclerose/ Grupo de Coronária Crônica do Incor/HCMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ? RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO ?
RISCO BAIXO ? RISCO MAIOR ?

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

III –REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNADO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: 3. desconfortos e riscos esperados: 4. benefícios que poderão ser obtidos: 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

1. OBJETIVO:

Relacionar o comportamento dos vasos sanguíneos (artérias), após uma refeição rica em gorduras, com a doença cardiovascular (doenças do coração e vasos).

2. PROCEDIMENTOS:

Você está sendo convocado para a realização dos exames que serão feitos em duas etapas. No primeiro dia você deverá comparecer em jejum para realizar um exame de ultrassom para avaliação da artéria braquial (vaso sanguíneo presente no braço) que terá duração aproximada de 30 minutos.

No segundo dia do procedimento será necessário que você permaneça por 8 horas no local dos exames, das 7 h da manhã até às 16 h. Não existirão desconfortos para você neste dia (abaixo relacionados):

1- Você não vai poder se alimentar como de costume e só poderá alimentar-se com o que está previsto no protocolo. No início da manhã você receberá uma bebida “tipo vitamina” que será preparada especialmente para você de acordo com seu peso e altura, pela equipe de nutrição do InCor.

2- Serão realizadas 5 coletas de exames laboratoriais (amostra de sangue) no decorrer do dia (uma coleta a cada 2 horas), sendo que a cada coleta será feita uma punção da veia do braço.

3- Será feito 3 vezes o exame da artéria braquial por ultrassom no decorrer deste dia.

O procedimento do ultrassom é um método bem estabelecido na prática médica e inofensivo à saúde.

PROPÓSITOS:

O propósito destes exames é avaliar a variação de gorduras no sangue (Colesterol e Triglicérides) após dieta com rica em gordura e correlacionar com alteração na função da artéria braquial (artéria do braço) que demonstra o estado geral de todos os vasos sanguíneos do organismo, principalmente as artérias do coração.

3. DESCONFORTOS:

No segundo dia do procedimento (8 horas de duração) existe o desconforto do tempo da realização do exame, sendo necessário que você permaneça todo este período no InCor.

Também há discreto desconforto em relação à alimentação, pois neste dia você não poderá alimentar-se como no dia a dia.

RISCOS ESPERADOS:

Não está previsto qualquer risco adicional ao paciente que realizará este protocolo.

4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS:

Após realizar estes exames você terá informações importantes a respeito da função endotelial (camada de células presentes nos vasos sanguíneos) e também a respeito do metabolismo lipídico (metabolismo das gorduras- Colesterol e Triglicérides).

5. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS PARA O INDIVÍDUO:

O exame de ultrassom após uma refeição rica em gorduras não é exame da prática médica diária. Portanto você estará realizando exames com alto grau de importância em identificar alterações que indicam risco aumentado para eventos cardio-vasculares (exemplo: Infarto do Miocárdio).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA;

O pesquisador responsável garante assistência em caso de alguma intercorrência no decorrer da pesquisa clínica, apesar de não estarem previstos quaisquer eventos adversos.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1. Dr. Luiz Antônio Raio Granja. CRM-SP: 32759 – telefone: 91894129
R. do Símbolo 380, casa 31 Morumbi- São Paulo.
2. Dra. Silmara Coimbra CRM Telefone: 3069- 5352
3. Dra. Letícia de Araujo Funari Ferri . CRM-SP: 97.748 Telefone: 9932- 8442

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido pelo pesquisador, e ter entendimento o que me foi explicado consinto em participar do presente; Protocolo de Pesquisa

São Paulo,

assinatura do sujeito ou responsável legal

assinatura do pesquisador
Dr. Luiz Antônio Raio Granja- CRM: 32759

Anexo B - Técnica Laboratorial

Exame	Método	Kit	Equipamento
Hemograma Completo	Contador eletrônico, automatizado e/ou avaliação morfológica em esfregaços corados		
Plaquetas	Contador eletrônico, automatizado		
Creatinina	Colorimétrico (Jaffe)	Roche	Integra 700
Uréia	Enzimático, em UV	Roche	Integra 700
TGO/AST	Cinético, em UV	Roche	Integra 700
TGP/ ALT	Cinético, em UV	Roche	Integra 700
GGT	Colorimétrico, em UV	Roche	Integra 700
Ácido Úrico	Enzimático, automatizado	Roche	Integra 700
Sódio	Eletrodo íon-seletivo	Roche	Integra 700
Potássio	Eletrodo íon-seletivo	Roche	Integra 700
TSH- hormônio estimulador tireóide	Quimiluminescência	DPC- Medlab	Immulate
T4 livre – Tiroxina livre	Quimiluminescencia	DPC- Medlab	Immulate
Glicose	Enzimático, automatizado	Roche	Integra 700
Insulina	Imunofluorométrico	PerkinElmer	AutoDelfia
Hemoglobina glicada	Imunoturbidimétrico	Roche	Cobas Mira
Colesterol	Colorimétrico-enzimático (CHO/PAP)	Roche	Integra 700
HDL-colesterol	Colorimétrico enzimático homogêneo	Roche	Integra 700
LDL-colesterol	Colorimétrico enzimático homogêneo	Roche	Integra 700
Triglicerídeos	Enzimático, automatizado	Roche	Integra 700

Anexo C - Dados clínicos dos pacientes estudados

Portadores de doença cardiovascular

Nº do paciente	Iniciais dos pacientes	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)
1	F.S.L.	53	97,10	1,69	34,00	115
2	H.C.	52	81,00	1,68	28,70	93
3	J.R.F.F.	45	68,60	1,65	25,11	88
4	J.A.A.	50	83,20	1,61	32,19	103
5	N.D.V.	49	80,30	1,80	24,78	102
6	S.J.C.C.	52	74,30	1,65	27,29	96
7	R.C.	66	73,60	1,62	28,04	96
8	J.A.N.	46	77,30	1,65	28,39	95
9	A.S.	59	82,60	1,71	28,25	104
10	A.S.C.P.	52	77,80	1,71	26,60	90
11	E.C.A.	67	74,80	1,64	27,81	94

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2

Nº do paciente	Iniciais dos pacientes	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)
1	R.J.	53	71,80	1,65	26,37	91
2	R.L.S	60	68,20	1,65	25,05	101
3	W.B.	58	69,80	1,68	24,73	95
4	J.C.T.	51	83,60	1,67	29,98	105
5	N.J.M.	53	74,60	1,66	27,07	93
6	E.H.N.	73	64,00	1,69	22,41	82
7	A.C.S.	66	84,50	1,64	31,42	105
8	C.A.A.	43	82,20	1,84	24,28	95
9	S.S.	49	83,70	1,75	27,33	94
10	V.C.A	51	60,00	1,58	24,03	82

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2e doença cardiovascular

Nº do paciente	Iniciais dos pacientes	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)
1	G.S.M.	60	71,90	1,68	25,47	95
2	S.A.P.L.	41	89,60	1,88	25,35	102
3	J.R.S.S.	43	83,50	1,65	30,67	108
4	M.C.	60	95,00	1,66	34,47	110
5	A.M.	56	86,80	1,71	29,68	102
6	B.C.	55	87,40	1,76	28,21	103
7	P.B.O.	55	69,00	1,63	25,97	92
8	N.C.L.	53	76,30	1,75	24,91	91
9	M.B.M.	48	68,00	1,65	24,98	88
10	N.A.	60	65,90	1,69	23,07	89
11	M.A.S.	59	66,20	1,64	24,61	93,5

Grupo Controle

N° do paciente	Iniciais dos pacientes	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m ²)	CA (cm)
1	H.C.R.	43	74,40	1,71	25,44	98
2	E.P.S.	49	81,30	1,66	29,50	101
3	H.S.S.	30	74,00	1,75	24,16	88
4	F.S.R.	43	65,00	1,69	22,76	77
5	R.V.S.	36	92,30	1,69	32,32	101
6	E.P.	35	73,50	1,68	26,04	86
7	E.C.	43	54,00	1,69	18,91	75

Anexo D - Comportamento da pressão arterial pré e pós-sobrecarga lipídica

Portadores de doença cardiovascular

N° do paciente	B0			Hiperemia B0			B0- Pré-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	140	90	56	140	92	59	138	90	56
2	170	100	64	170	110	61	165	110	64
3	120	80	89	120	80	81	120	80	83
4	149	98	94	147	91	86	156	87	87
5	160	90	56	170	90	57	190	110	50
6	180	90	68	140	80	71	140	90	67
7	125	80	60	134	70	57	135	85	54
8	140	100	79	140	100	72	140	95	72
9	140	81	54	126	82	55	132	85	53
10	117	77	76	111	77	62	130	90	58
11	156	86	76	143	82	77	151	80	63

N° do paciente	B0 Pós-NT			B1			Hiperemia B1		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	130	90	58	150	110	58	150	100	64
2	140	110	67	160	90	65	150	95	65
3	125	90	107	130	90	90	130	80	100
4	146	91	86	128	77	53	128	77	56
5	160	110	58	170	100	58	170	100	60
6	145	95	82	160	100	69	160	90	66
7	150	105	60	150	90	65	150	90	59
8	136	104	80	160	100	61	142	100	58
9	134	81	57	150	89	59	140	87	56
10	119	80	57	122	59	54	133	88	56
11	135	82	72	166	90	62	160	89	66

N° do paciente	4 h			Hiperemia 4 h			8 h		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	160	120	74	165	120	76	140	100	74
2	150	90	86	146	90	90	140	100	72
3	130	90	94	130	90	100	120	70	90
4	147	91	86	150	90	63	156	86	80
5	180	110	69	185	120	62	190	110	60
6	170	100	62	170	105	72	160	100	63
7	160	100	63	150	90	66	160	80	66
8	140	100	55	140	100	55	150	110	60
9	151	87	59	135	83	56	152	84	60
10	116	76	54	116	76	54	117	74	52
11	146	89	67	147	80	64	153	89	65

N° do paciente	Hiperemia 8 h			8h- Pré-NT			8 h- Pós-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	140	100	76	150	110	71	150	100	80
2	140	100	82	140	80	70	136	80	91
3	128	90	91	120	80	93	120	70	108
4	154	82	82	170	90	67	160	100	88
5	195	115	62	195	115	63	195	115	64
6	154	100	73	120	90	70	130	100	71
7	160	85	68	150	80	65	120	80	82
8	150	110	62	150	110	63	140	130	65
9	154	85	59	141	84	58	130	81	65
10	116	78	54	117	77	55	117	75	55
11	142	87	64	167	82	66	143	82	76

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2

N° do paciente	B0			Hiperemia B0			B0- Pré-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	133	91	72	155	97	82	137	90	77
2	152	98	62	156	110	64	140	86	58
3	160	90	72	180	90	70	150	90	70
4	130	90	64	120	80	62	130	90	62
5	110	70	72	110	70	74	110	70	68
6	142	85	76	134	88	75	128	89	58
7	148	98	70	159	76	72	158	79	73
8	152	89	63	150	80	63	140	95	66
9	124	78	57	140	100	68	104	73	59
10	127	87	64	166	98	61	150	97	66

N° do paciente	B0 Pós-NT			B1			Hiperemia B1		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	124	82	82	160	100	80	150	93	74
2	135	100	65	136	89	60	131	93	59
3	160	90	68	150	90	70	160	90	68
4	130	90	62	160	90	64	160	90	72
5	100	60	74	121	82	62	131	91	56
6	117	85	82	143	87	51	152	85	63
7	150	70	78	156	81	81	156	82	81
8	140	90	66	150	95	68	145	99	64
9	106	66	69	131	85	55	125	92	52
10	132	86	83	130	87	62	137	89	61

N° do paciente	4 h			Hiperemia 4 h			8 h		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	135	90	81	157	85	81	136	88	88
2	135	86	63	130	86	69	126	86	62
3	158	90	64	165	90	68	165	100	66
4	160	90	72	160	90	72	160	90	72
5	119	82	77	129	80	75	127	89	64
6	152	104	75	150	95	73	143	90	67
7	166	70	76	149	79	83	157	82	80
8	158	95	76	145	98	68	146	87	60
9	125	80	61	123	81	59	148	82	65
10	124	80	73	135	87	69	122	85	65

N° do paciente	Hiperemia 8 h			8h- Pré-NT			8 h- Pós-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	140	97	84	140	89	78	132	85	93
2	124	82	66	129	89	65	112	80	80
3	165	90	68	165	90	68	165	85	70
4	160	90	72	160	90	78	160	90	78
5	140	90	62	130	86	72	140	90	75
6	131	88	71	135	93	70	128	89	74
7	144	84	81	154	80	80	140	69	84
8	148	94	63	158	98	60	162	88	69
9	150	96	69	121	71	64	121	70	70
10	141	90	69	133	85	66	120	76	80

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2 e doença cardiovascular

N° do paciente	B0			Hiperemia B0			B0- Pré-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	183	104	71	170	100	71	150	100	70
2	120	80	61	120	86	65	120	80	60
3	130	80	63	140	90	74	140	90	63
4	100	80	68	113	77	68	105	73	69
5	131	81	58	137	77	60	120	78	57
6	167	92	65	153	90	55	146	97	58
7	210	100	54	190	90	52	200	100	50
8	129	80	74	142	80	79	131	87	69
9	120	80	51	125	85	56	115	85	70
10	149	90	82	140	90	80	160	100	65
11	130	80	60	144	90	63	145	95	60

N° do paciente	B0 Pós-NT			B1			Hiperemia B1		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	153	96	91	160	95	69	152	90	69
2	107	69	73	123	78	59	115	81	62
3	130	90	77	125	80	52	127	76	51
4	105	69	70	115	79	81	111	76	76
5	119	72	65	150	101	60	150	101	60
6	156	91	64	144	90	68	143	91	55
7	170	110	59	168	80	56	170	90	57
8	119	80	76	130	88	86	130	90	81
9	120	85	72	130	80	57	120	80	60
10	130	90	76	140	90	73	140	90	76
11	150	110	67	130	80	54	130	80	54

N° do paciente	4 h			Hiperemia 4 h			8 h		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	160	91	90	156	91	90	177	100	88
2	120	80	72	112	77	72	121	80	70
3	149	80	52	114	73	54	136	78	52
4	119	78	98	116	73	92	121	78	89
5	136	88	63	125	75	60	140	79	52
6	139	94	57	153	91	74	139	90	90
7	170	90	60	160	90	58	200	110	56
8	123	90	81	124	88	82	123	82	90
9	130	80	71	130	90	85	140	80	69
10	146	90	75	140	92	68	160	90	83
11	136	80	57	130	80	57	130	80	56

N° do paciente	Hiperemia 8 h			8h- Pré-NT			8 h- Pós-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	158	84	90	153	85	78	132	81	105
2	131	85	66	121	75	69	121	74	85
3	130	76	52	152	82	54	138	80	54
4	110	74	86	132	82	90	114	80	101
5	136	81	62	154	88	71	149	74	76
6	141	91	65	149	113	71	124	86	87
7	210	110	54	150	80	54	140	90	66
8	126	81	82	126	82	79	115	83	91
9	130	80	72	130	90	66	120	80	83
10	140	90	63	140	100	82	130	80	100
11	130	80	68	136	80	61	118	80	75

Grupo Controle

N° do paciente	B0			Hiperemia B0			B0- Pré-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	111	69	67	113	78	65	107	77	63
2	125	83	56	118	81	58	115	78	52
3	128	86	79	117	75	62	115	75	75
4	108	68	57	109	72	58	110	73	55
5	120	74	72	116	71	69	108	67	63
6	120	80	58	120	87	69	115	74	62
7	112	72	74	101	71	67	103	65	71

N° do paciente	B0 Pós-NT			B1			Hiperemia B1		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	106	75	67	125	75	68	120	80	65
2	115	74	60	133	91	55	121	90	61
3	114	63	69	126	79	59	123	87	61
4	101	63	51	125	79	57	124	77	67
5	100	69	71	128	79	66	121	71	64
6	112	68	56	110	72	59	120	80	58
7	100	64	68	118	77	62	114	78	69

N° do paciente	4 h			Hiperemia 4 h			8 h		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	124	82	69	120	80	71	124	83	66
2	126	83	55	123	83	56	137	83	59
3	131	72	60	122	78	71	112	78	58
4	129	82	60	138	75	55	121	80	60
5	130	70	63	129	79	68	134	84	71
6	117	75	68	121	78	62	116	77	59
7	120	81	73	130	90	90	134	89	67

N° do paciente	Hiperemia 8 h			8h- Pré-NT			8 h- Pós-NT		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Pulso (bpm)
1	126	82	69	124	79	64	116	72	66
2	129	88	57	132	95	61	114	81	60
3	115	73	57	123	86	55	116	92	56
4	117	74	57	119	70	57	99	65	61
5	144	79	79	121	76	70	123	95	62
6	128	82	55	120	77	59	123	69	56
7	128	88	68	116	80	65	115	75	73

Anexo E - Medicação utilizada pelos grupos estudados

[illegible]

Anexo F - Dados laboratoriais basais

Portadores de doença cardiovascular

Nº do paciente	Hb (g/dL)	Ht (%)	Leucócitos (mm ³)	Plaq/1000 (mm ³)	Creatinina (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	TGO (U/L)
1	16,00	45	5800	271000	1,00	38	12
2	16,30	48	6800	202000	1,20	33	9
3	15,50	44	7800	274000	0,80	32	9
4	16,50	47	6200	241000	1,10	30	10
5	14,70	43	7400	229000	1,20	40	11
6	16,20	46	6400	257000	0,80	44	11
7	14,70	44	5700	252000	1,20	38	12
8	15,70	47	7700	277000	0,80	19	14
9	15,50	45	7200	175000	1,00	50	8
10	14,70	44	7500	175000	1,00	30	10
11	13,10	39	5600	186000	1,20	37	9

Nº do paciente	TGP (U/L)	GGT (U/L))	Ácido úrico (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	TSH (µUI/mL)	T4 livre (ng/dL)
1	16	20	5,60	139	4,70	2,31	1,4
2	14	16	7,30	140	4,40	2,09	1,3
3	15	18	5,40	138	4,30	1,08	1,5
4	17	38	7,60	139	4,70	0,55	1,3
5	24	23	7,70	142	3,60	0,42	1,4
6	15	16	7,30	140	4,20	1,10	1,6
7	13	12	9,00	141	3,80	3,66	1,4
8	16	53	7,10	136	4,50	1,24	1,2
9	10	22	7,30	140	4,80	2,00	1,7
10	15	26	6,00	140	4,40	1,66	1
11	8	11	9,10	141	4,30	1,39	1

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	HbA1C (%)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	98	10	5,70	224	54	144	128
2	89	11	6,50	182	33	125	122
3	74	16	5,90	219	60	131	138
4	94	16	6,10	193	37	135	105
5	96		5,80	224	38	140	231
6	99	15	6,10	210	38	145	137
7	98	6	6,30	163	47	82	172
8	84	11	6,10	243	36	168	195
9	90	16	5,50	223	52	141	151
10	93	8	6,20	225	34	149	212
11	97	10	6,40	186	46	104	181

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2

Nº do paciente	Hb (g%)	Ht (%)	Leucócitos (mm ³)	Pla/q/1000 (mm ³)	Creatinina (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	TGO (U/L)
1	17,1	49	5400	143000	0,90	26	11
2	15,4	46	6700	157000	0,80	39	9
3	12,3	35	9100	220000	1,10	40	12
4	14,9	43	5000	177000	1,00	39	17
5	15,8	47	6700	265000	1,00	35	10
6	14,2	41	5900	195000	0,90	19	10
7	11,4	35	11800	137000	1,10	41	7
8	14,4	41	7900	339000	0,70	26	10
9	14,4	42	5600	284000	1,00	36	7
10	15,9	45	4800	202000	0,70	21	10

Nº do paciente	TGP (U/L)	GGT (U/L)	Ácido úrico (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	TSH (μUI/mL)	T4 livre (ng/dL)
1	22	34	3,90	139	4,00	2,20	1,20
2	6	13	4,10	139	4,80	1,90	1,70
3	17	21	5,90	140	4,20	1,30	1,20
4	37	46	6,30	140	4,40	0,95	1,40
5	14	27	5,80	140	4,30	1,20	1,20
6	14	13	4,80	138	4,40	0,90	1,70
7	6	6	6,20	142	4,10	0,94	1,20
8	15	38	5,40	140	4,40	0,81	1,30
9	12	19	6,80	140	4,50	1,02	1,10
10	18	25	3,50	138	4,50	1,20	1,10

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (μU/L)	HbA1C (%)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	108	4	6,40	194	43	118	165
2	278	3	9,80	190	53	110	134
3	114	10	6,50	250	53	180	129
4	128	28	6,70	156	22	97	187
5	163	12	5,70	176	42	110	121
6	164	13	6,00	156	38	104	72
7	155	7	5,20	97	47	43	35
8	182	11	5,90	138	64	58	81
9	165	10	5,90	187	37	128	109
10	269	9	10,00	204	36	107	303

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2 e doença cardiovascular

Nº do paciente	Hb (g%)	Ht (%)	Leucócitos (mm ³)	Plaql/1000 (mm ³)	Creatinina (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	TGO (U/L)
1	15,60	45	5100	235000	0,80	35	16
2	15,10	46	6500	200000	0,90	25	9
3	14,10	41	12400	321000	0,80	21	9
4	13,80	42	6800	348000	1,10	40	14
5	14,40	42	5100	216000	0,80	37	11
6	14,60	43	6800	250000	0,80	35	10
7	15,60	45	3800	177000	1,00	29	13
8	16,80	48	5100	165000	1,00	37	21
9	15,20	46	4900	172000	0,90	36	11
10	16,80	50	5900	252000	1,00	38	9
11	15,60	46	5600	215000	0,70	25	11

Nº do paciente	TGP (U/L)	GGT (U/L))	Ácido úrico (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	TSH (μUI/mL)	T4 livre (ng/dL)
1	33	22	6,60	141	5,10	0,71	1,40
2	16	16	2,90	136	4,70	1,60	1,30
3	12	24	4,80	135	4,30	0,74	1,00
4	29	35	7,80	139	4,10	0,85	1,30
5	14	23	3,80	135	4,50	1,00	1,20
6	14	11	6,30	141	4,10	0,60	1,40
7	17	15	7,20	139	4,40	1,20	1,40
8	39	29	5,70	144	5,00	0,57	1,20
9	13	13	5,50	139	4,60	1,83	1,50
10	14	40	4,70	140	4,30	0,82	1,50
11	13	11	5,60	140	4,40	1,35	1,30

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (μU/L)	HbA1C (%)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	180	17	8,50	259	44	193	108
2	247	7	8,20	242	42	172	174
3	222	23	10,10	155	26	89	200
4	111	15	5,30	239	27	174	188
5	279	10	10,30	181	32	82	444
6	141	11	6,20	184	44	125	73
7	130		6,30	190	55	114	104
8	183	25	7,00	158	36	101	104
9	109	5	7,10	183	45	117	107
10	104	9	7,10	240	41	152	235
11	100	7	7,40	155	36	91	140

Grupo Controle

N° do paciente	Hb (g%)	Ht (%)	Leucócitos (mm ³)	Pla/1000 (mm ³)	Creatinina (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	TGO (U/L)
1	14,20	42	5000	172000	1,00	35	16
2	14,60	41	5400	137000	1,00	34	8
3	14,80	43	5800	265000	0,80	19	40
4	14,70	42	4900	166000	0,90	28	10
5	15,20	45	4800	162000	1,10	21	10
6	15,40	45	7500	250000	0,80	35	11
7	15,70	43	5500	196000	0,90	50	8

N° do paciente	TGP (U/L)	GGT (U/L)	Ácido úrico (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	TSH (μUI/mL)	T4 livre (ng/dL)
1	21	29	5,70	140	4,30	1,50	1,10
2	10	17	5,10	140	4,10	1,370	1,20
3	52	30	6,70	138	4,30	1,10	1,50
4	9	12	6,40	140	4,70	0,90	1,40
5	16	7	4,90	141	4,60	1,20	1,50
6	15	18	6,40	142	4,30	3,80	1,30
7	10	13	4,20	137	4,40	3,00	1,40

N° do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (μU/L)	HbA1C (%)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	92	4	6,00	166	40	113	64
2	81	6	5,60	182	34	112	181
3	84	8	4,80	188	49	122	85
4	98	3	5,50	150	39	98	66
5	87	8	5,90	198	48	137	66
6	87	4	5,20	143	40	81	109
7	89	5	5,00	149	57	83	44

Anexo G - Dados laboratoriais pós sobrecarga lipídica

Portadores de doença cardiovascular

Tempo 2h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	96		231	53	136	210
2	104	22	191	33	122	181
3	83	15	219	60	116	217
4	116	34	196	37	134	127
5	109	34	228	37	127	320
6	116		217	38	136	216
7	103	29	164	45	71	242
8	84	11	249	36	170	213
9	92	12	211	47	125	194
10	89	28	216	35	136	227
11	104	26	191	44	102	225

Tempo 4h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	92		233	52	119	308
2	99	28	194	31	122	206
3	80	8	235	59	136	775
4	116	38	196	36	120	200
5	105	30	229	34	156	410
6	93		217	36	122	296
7	96	22	169	41	93	415
8	78		250	36	160	271
9	86	9	212	44	95	363
10	86	11	214	35	120	296
11	94	11	196	44	86	332

Tempo 6h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	85		244	52	126	328
2	91	25	193	32	92	345
3	84		225	55	130	598
4	102	25	203	37	126	199
5	87	13	227	34	122	357
6	97		217	36	129	262
7	91	16	171	39	52	398
8	81	5	253	37	161	275
9	83	7	208	41	101	331
10	84	8	222	35	118	343
11	90	8	205	44	88	367

Tempo 8h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	90		240	52	146	209
2	87	20	275	31	178	332
3	94	12	223	58	124	204
4	104	16	212	40	141	156
5	101	16	241	34	128	393
6	95		212	36	137	196
7	92	15	169	40	71	289
8	82	4	258	40	171	237
9	85	6	212	44	104	320
10	85	11	225	36	152	442
11	96	8	195	42	83	351

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2**Tempo 2h**

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	109	13	199	42	101	282
2	266	7	186	52	104	149
3	155		271	50	178	215
4	138	43	160	20	66	369
5	98		184	40	107	186
6	160	31	158	40	95	117
7	155	5	106	52	47	37
8	202	17	123	56	46	106
9	173	33	196	37	119	200
10	248	13	195	35	107	577

Tempo 4h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	91	7	207	40	125	407
2	237	6	191	50	97	220
3	141	9	290	50	170	351
4	121	12	172	21	91	811
5	95	11	186	36	108	409
6	155	24	167	39	95	166
7	151	13	104	51	41	62
8	178	14	127	55	40	158
9	156	25	207	37	119	257
10	214	12	209	36	110	741

Tempo 6h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	84	4	205	40	125	431
2	228	3	188	50	86	262
3	104	9	284	50	192	212
4	104	16	172	21	101	450
5	87		188	37	104	480
6	149	20	166	38	92	181
7	136	7	103	48	42	63
8	162	12	140	59	55	128
9	125	24	208	35	130	434
10	175	10	219	34	105	911

Tempo 8h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	88	4	202	36	117	506
2	218	3	189	47	88	272
3	88	6	277	51	174	260
4	98	23	170	22	80	342
5	88	8	187	38	101	241
6	155	17	172	37	101	168
7	125	6	107	50	42	73
8	156	12	137	58	58	106
9	111	15	221	35	131	489
10	134	7	222	34	89	898

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2 e doença cardiovascular**Tempo 2h**

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	167		256	42	181	163
2	166	17	271	39	189	215
3	179	50	162	25	81	281
4	107	40	247	26	171	248
5	302	15	185	35	89	462
6	154		194	42	115	186
7	130		188	51	111	128
8	214	30	166	36	83	233
9	98	12	191	44	108	196
10	101	8	239	41	133	325
11	91	9	150	35	75	201

Tempo 4h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	136	27	250	42	158	251
2	223	13	290	42	199	245
3	156	24	169	25	64	399
4	80	19	242	27	191	485
5	254	38	188	35	93	488
6	133	24	191	41	111	196
7	105		192	52	102	191
8	174	16	164	33	64	335
9	95	10	194	42	78	368
10	95	8	241	36	147	489
11	84	9	156	32	65	293

Tempo 6h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	126	13	265	40	177	242
2	188	7	284	41	191	261
3	147	19	160	23	93	502
4	83	21	241	26	182	457
5	222	18	183	34	92	525
6	113	18	193	41	102	248
7	95		192	51	96	226
8	145	18	178	36	68	368
9	93	7	199	38	91	350
10	88	10	237	35	150	428
11	78	6	166	33	93	728

Tempo 8h

Nº do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (µU/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	128	17	250	38	140	361
2	163	9	280	39	170	353
3	144	15	176	25	95	558
4	87	13	236	25	151	302
5	191	13	197	35	105	481
6	107	11	193	44	111	189
7	95		200	53	107	200
8	119	16	183	36	67	400
9	87	6	183	38	107	191
10	87	9	234	36	129	347
11	80	5	165	31	89	694

Grupo Controle

Tempo 2h

N° do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (μ U/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	97	9	187	42	107	192
2	81	11	183	36	107	200
3	82	14	198	52	121	126
4	89	8	154	39	98	83
5	82	13	205	49	123	166
6	86	5	152	40	84	142
7	81	6	162	57	72	167

Tempo 4h

N° do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (μ U/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	85	10	182	40	105	183
2	87	13	200	36	109	277
3	87	10	196	50	112	170
4	88	8	153	38	91	120
5	83	11	216	48	122	228
6	91	4	152	39	80	164
7	85	5	164	59	74	156

Tempo 6h

N° do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (μ U/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	69		191	42	123	131
2	86	5	199	34	90	375
3	89	11	194	50	112	160
4	77	6	164	38	73	263
5	85	8	214	49	104	306
6	86	2	147	38	85	121
7	81	5	163	57	45	305

Tempo 8h

N° do paciente	Glicose (mg/dL)	Insulina (μ U/L)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)
1	83	2	178	43	111	122
2	101	4	201	35	92	372
3	88	6	190	50	105	176
4	78	6	162	37	72	265
5	84	6	236	49	136	255
6	89	2	145	39	79	136
7	81	4	166	60	87	95

Anexo I - Reatividade**Portadores de doença cardiovascular**

Nº do paciente	Basal 0 (B0)			NT		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	4,98	5,22	4,82	5,11	5,48	7,24
2	3,85	4,19	8,83	3,90	5,13	31,54
3	4,29	4,58	6,76	4,46	5,11	14,57
4	4,59	4,67	1,74	4,63	5,33	15,12
5	4,65	5,10	9,68	4,42	6,02	36,20
6	3,95	3,95	0,00	3,67	4,51	22,89
7	4,90	5,18	5,71	4,82	5,96	23,65
8	4,63	4,98	7,56	4,27	4,70	10,07
9	4,34	5,05	16,36	4,57	5,57	21,88
10	4,08	4,77	16,91	4,29	5,10	18,88
11	4,34	4,41	1,61	4,42	5,14	16,29
Média	4,42	4,74	7,27	4,41	5,28	19,85
DP	0,37	0,42	5,55	0,40	0,47	8,66

Nº do paciente	Basal 1 (B1)			4 horas pós-sobrecarga		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam basal	Diam HR	% HR
1	3,72	4,15	11,56	3,87	3,99	3,10
2	3,99	4,53	13,53	4,72	4,79	1,48
3	4,31	4,43	2,78	3,72	4,27	14,78
4	4,47	4,77	6,71	4,43	4,89	10,38
5	4,71	5,00	6,16	4,49	5,03	12,03
6	4,01	4,05	1,00	3,85	3,86	0,26
7	4,8	4,90	2,08	4,84	5,16	6,61
8	4,10	4,63	12,93	4,01	4,68	16,71
9	4,79	5,14	7,31	4,66	5,17	10,94
10	4,40	4,74	7,73	3,99	4,41	10,53
11	3,80	4,18	10,00	3,94	4,43	12,44
Média	4,28	4,59	7,44	4,23	4,61	9,02
DP	0,39	0,36	4,30	0,40	0,45	5,43

Nº do paciente	8h pós-sobrecarga					
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	3,88	4,26	9,79	4,76	5,18	8,82
2	4,36	5,04	15,60	4,57	5,41	18,38
3	3,95	4,04	2,28	4,05	4,65	14,81
4	4,47	4,62	3,36	4,86	5,27	8,44
5	4,01	4,89	21,95	4,4	5,48	24,55
6	3,84	3,86	0,52	3,76	4,47	18,88
7	4,73	5,18	9,51	4,60	5,69	23,70
8	4,16	4,29	3,13	4,16	4,95	18,99
9	4,23	4,46	5,44	4,42	5,88	33,03
10	4,21	4,77	13,30	4,39	5,00	13,90
11	4,05	4,74	17,04	4,07	5,23	28,50
Média	4,17	4,56	9,26	4,37	5,20	19,27
DP	0,27	0,42	7,00	0,33	0,42	7,73

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2

Nº do paciente	Basal 0 (B0)			NT		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	4,47	4,86	8,72	4,32	5,18	19,91
2	4,47	4,98	11,41	4,08	5,10	25,00
3	4,79	5,02	4,80	4,68	4,79	2,35
4	3,83	4,3	12,27	3,66	4,23	15,57
5	4,37	4,99	14,19	4,78	5,26	10,04
6	4,98	5,57	11,85	5,17	5,48	6,00
7	4,35	4,58	5,29	4,02	5,02	24,88
8	3,93	4,23	7,63	3,78	5,19	37,30
9	4,49	4,88	8,68	4,82	4,87	1,03
10	4,36	4,68	7,34	4,41	5,06	14,74
Média	4,40	4,81	9,22	4,37	5,02	15,68
DP	0,34	0,39	3,11	0,49	0,34	11,43

Nº do paciente	Basal 1 (B1)			4 horas pós-sobrecarga		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam basal	Diam HR	% HR
1	4,50	4,65	3,33	4,49	4,81	7,13
2	4,41	4,95	12,24	4,24	4,47	5,42
3	4,19	4,36	4,06	4,59	4,61	0,44
4	3,54	3,93	11,02	3,86	3,91	1,30
5	4,55	5,07	11,43	4,61	4,81	4,34
6	4,98	5,24	5,22	4,93	5,00	1,42
7	4,51	4,69	3,99	4,56	4,58	0,44
8	4,44	4,49	1,13	4,24	4,55	7,31
9	4,68	4,87	4,06	4,23	4,44	4,96
10	4,26	4,84	13,62	4,37	4,43	1,37
Média	4,41	4,71	7,01	4,41	4,56	3,41
DP	0,37	0,38	4,53	0,29	0,30	2,72

Nº do paciente	8h pós-sobrecarga					
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	4,57	4,86	6,35	4,22	5,22	23,69
2	4,26	4,84	13,62	4,54	4,95	9,03
3	4,12	4,27	3,64	4,19	4,69	11,93
4	3,57	3,95	10,64	3,64	4,27	17,3
5	4,55	4,98	9,45	4,48	5,14	14,73
6	5,11	5,40	5,68	4,87	5,67	16,42
7	3,99	4,09	2,51	4,60	5,06	10,00
8	3,82	4,64	21,47	3,70	5,57	50,54
9	4,33	4,65	7,39	4,67	4,77	2,14
10	4,20	4,41	5,00	4,22	5,29	25,35
Média	4,25	4,61	8,57	4,31	5,06	18,11
DP	0,43	0,44	5,63	0,40	0,42	13,30

Portadores de *diabetes mellitus* do Tipo 2 e doença cardiovascular

Nº do paciente	Basal 0 (B0)			NT		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	4,33	4,71	8,78	4,28	4,87	13,79
2	3,58	3,72	3,91	3,48	4,67	34,20
3	4,13	4,62	11,86	4,38	5,03	14,84
4	4,82	5,52	14,52	5,28	6,04	14,39
5	4,81	4,86	1,04	4,78	5,19	8,58
6	4,57	4,94	8,10	4,63	4,91	6,05
7	3,90	4,06	4,10	2,99	4,39	46,82
8	4,85	5,10	5,15	4,47	5,57	24,61
9	4,70	5,21	10,85	4,60	5,82	26,52
10	4,21	4,31	2,38	4,34	5,28	21,66
11	4,95	5,26	6,26	4,50	5,50	22,22
Média	4,44	4,76	7,00	4,34	5,21	21,24
DP	0,45	0,55	4,22	0,62	0,50	11,82

N° do paciente	Basal 1 (B1)			4 horas pós-sobrecarga		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam basal	Diam HR	% HR
1	4,15	4,46	7,47	4,34	4,59	5,76
2	3,72	4,45	19,62	3,72	4,02	8,06
3	4,02	4,66	15,92	4,13	4,76	15,25
4	4,9	5,12	4,49	5,23	5,40	3,25
5	4,51	4,62	2,44	4,63	4,70	1,51
6	4,72	5,16	9,32	4,48	5,05	12,72
7	3,02	3,29	8,94	3,43	3,50	2,04
8	4,85	5,29	9,07	5,10	5,55	8,82
9	4,59	5,07	10,46	4,69	5,02	7,04
10	4,23	4,91	16,08	3,85	4,76	23,64
11	4,62	5,08	9,96	4,41	5,01	13,61
Média	4,30	4,74	10,34	4,36	4,76	9,25
DP	0,56	0,56	5,10	0,56	0,58	6,64

N° do paciente	8h pós-sobrecarga					
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	4,22	4,53	7,35	4,29	4,62	7,69
2	4,03	5,17	28,29	3,59	4,69	30,64
3	4,31	5,18	20,19	3,97	5,11	28,72
4	5,06	5,47	8,10	5,17	6,15	18,96
5	4,49	4,59	2,23	4,32	5,37	24,31
6	4,77	4,88	2,31	4,57	5,31	16,19
7	3,09	3,49	12,94	3,08	4,03	30,84
8	4,73	4,75	0,42	4,60	5,31	15,43
9	4,92	5,44	10,57	4,97	5,77	16,10
10	3,93	4,56	16,03	4,32	4,99	15,51
11	4,58	5,11	11,57	4,45	5,63	26,52
Média	4,38	4,83	10,91	4,30	5,18	20,99
DP	0,56	0,56	8,36	0,59	0,59	7,62

Grupo Controle

N° do paciente	Basal 0 (B0)			NT		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	4,56	4,75	4,16	4,22	5,12	21,33
2	4,17	4,57	7,20	4,09	4,75	16,14
3	3,78	4,37	15,6	3,95	4,59	16,20
4	4,27	4,88	14,3	4,02	5,06	25,90
5	4,24	4,8	13,2	4,25	5,24	23,30
6	4,23	4,88	11,4	4,36	5,12	17,40
7	3,95	4,68	11,5	3,93	4,72	20,10
Média	4,17	4,70	11,05	4,12	4,94	20,05
DP	0,25	0,18	4,05	0,16	0,25	3,73

N° do paciente	Basal 1 (B1)			4 horas pós-sobrecarga		
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam basal	Diam HR	% HR
1	4,33	4,67	7,85	4,24	4,74	11,79
2	4,15	4,53	6,80	4,12	4,35	5,60
3	3,82	4,24	11,00	3,78	4,16	10,05
4	3,97	4,51	13,6	4,09	4,64	13,4
5	4,24	4,80	13,2	3,92	4,36	11,2
6	4,35	4,81	10,6	4,29	4,84	12,80
7	3,97	4,22	6,30	4,00	4,71	11,7
Média	4,12	4,54	9,91	4,06	4,54	10,93
DP	0,20	0,24	2,97	0,18	0,25	2,59

N° do paciente	8h pós-sobrecarga					
	Diam basal	Diam HR	% HR	Diam Pre NT	Diam NT	% NT
1	4,14	4,47	7,97	4,12	4,91	19,17
2	4,14	4,34	4,80	4,14	4,93	19,1
3	3,86	4,10	6,21	3,86	4,78	23,8
4	3,88	4,29	10,60	4,13	4,93	19,4
5	3,96	4,64	17,50	4,20	5,26	25,2
6	4,34	4,83	11,30	4,35	4,75	9,20
7	4,11	4,22	2,70	4,01	4,43	10,5
Média	4,06	4,41	8,72	4,12	4,86	18,05
DP	0,17	0,25	4,93	0,15	0,25	6,11

8 REFERÊNCIAS

1. IDF - International Diabetes Federation. Disponível em <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=6>. Acesso em abr. 2004.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(Suppl 1):S5-20.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14):977-86.
4. La Selva M, Beltramo E, Passera P, Porta M, Molinatti GM. The role of endothelium in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol*. 1993; 30(4):190-200.
5. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med*. 1996; 28(5):427-32.

6. Haller H, Drab M, Luft FC. The role of hyperglycemia and hyperinsulinemia in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Nephrol*. 1996; 46(4):246-55.
7. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20(7):1183-97.
8. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 9^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998. p. 1013.
9. Stehouwer CDA, Lambert J, Donker AJM, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res*. 1997. 34:55-68.
10. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev*. 2001; 22(1):36-52.
11. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995 Jul 13;333(2):89-94.

12. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998; 47(6):859-66.
13. Viberti GC. Increased capillary permeability in diabetes mellitus and its relationship to microvascular angiopathy. *Am J Med*. 1983; 75(5B):81-4.
14. Yamashita T, Mimura K, Umeda F, Kobayashi K, Hashimoto T, Nawata H. Increased transendothelial permeation of albumin by high glucose concentration. *Metabolism*. 1995 Jun;44(6):739-44.
15. Willians B. Factors regulating the expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor by human vascular tissue. *Diabetologia*. 1997; 40:S118-20.
16. Vallance P, Calver A, Collier J. The vascular endothelium in diabetes and hypertension. *J Hypertens*. 1992; 10(1):S25-9.
17. Valensi P, Behar A, Attalah M, Cohen-Boulakia F, Paries J, Attali JR. Increased capillary filtration of albumin in diabetic patients--relation with gender, hypertension, microangiopathy, and neuropathy. *Metabolism*. 1998; 47(5):503-7.
18. Cosentino F, Lüscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 32(Suppl 3):S54-61.

19. Yue DK, McLennan SV, Turtle JR. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the roles of endothelial cell and basement membrane abnormalities. *Diabet Med*. 1992; 9(3):218-23.
20. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev*. 1987; 3(2):463-524.
21. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(4):229-34.
22. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. 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*. 1999; 22(2):233-40.
23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002; 162(22):2597-604.

24. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(8):1160-8.

25. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999; 100(10):1134-46.

26. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med.* 2001; 249(3):225-35.

27. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med.* 1998; 105(1A):32S-39S.

28. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with Type (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992; 35:771-6.

29. Watts GF, O'Brien SF, Silvester W, Millar JA. Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidaemia. *Clin Sci (Lond).* 1996; 91(5):567-73.

30. Cipolla MJ, Harker CT, Porter JM. Endothelial function and adrenergic reactivity in human type-II diabetic resistance arteries. *J Vasc Surg.* 1996; 23(5):940-9.
31. O'Brien SF, Watts GF, Playford DA, Burke V, O'Neal DN, Best JD. Low-density lipoprotein size, high-density lipoprotein concentration, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med.* 1997; 14(11):974-8.
32. Hogikyan RV, Galecki AT, Pitt B, Halter JB, Greene DA, Supiano MA. Specific impairment of endothelium-dependent vasodilation in subjects with type 2 diabetes independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(6):1946-52.
33. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 1993; 88(6):2510-6.
34. McNally PG, Watt PA, Rimmer T, Burden AC, Hearnshaw JR, Thurston H. Impaired contraction and endothelium-dependent relaxation in isolated resistance vessels from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci.* 1994; 87(1):31-6.

35. Lambert J, Aarsen M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent and -independent vasodilation of large arteries in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16(5):705-11.
36. Huszka M, Kaplar M, Rejto L, Tornai I, Palatka K, Laszlo P, Udvardy M. The association of reduced endothelium derived relaxing factor-NO production with endothelial damage and increased in vivo platelet activation in patients with diabetes mellitus. *Thromb Res.* 1997; 86(2):173-80.
37. Huvers FC, De Leeuw PW, Houben AJ, De Haan CH, Hamulyak K, Schouten H, Wolffenbuttel BH, Schaper NC. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions. *Diabetes.* 1999; 48(6):1300-7.
38. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97(11):2601-10.
39. Ferri C, Desideri G, Baldoncini R, Bellini C, De Angelis C, Mazzocchi C, Santucci A. Early activation of vascular endothelium in nonobese, nondiabetic essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes.* 1998; 47(4):660-7.

40. Vogel RA. Brachial artery ultrasound: a noninvasive tool in the assessment of triglyceride-rich lipoproteins. *Clin Cardiol.* 1999; 22(6 Suppl):II34-9.
41. Haller H. Endothelial function. General considerations. *Drugs.* 1997; 53(Suppl 1):1-10.
42. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol.* 2001; 8(2):197-206.
43. Carvalho MHC, Scivoletto R, Nigro D, Fortes ZB. Funções fisiológicas do endotélio vascular. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo.* 1996; 6(20): 121-8.
44. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular physiology.* cidade: C.V. Mosby Company, 1981. Cap. 7; p. 109.
45. Tribe RM, Poston L. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelium vasodilator dysfunction? *Vasc Med.* 1996; 1(3):195-206.
46. Schorör K. Blood vessel wall interactions in diabetes. *Diabetes.* 1997; 46(Suppl 2): S115-18.
47. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(3):631-8.

48. Predel HG, Meyer-Lehnert H, Backer A, Stelkens H, Kramer HJ. Plasma concentrations of endothelin in patients with abnormal vascular reactivity. Effects of ergometric exercise and acute saline loading. *Life Sci.* 1990; 47(20):1837-43.
49. Hattori Y, Kasai K, Nakamura T, Emoto T, Shimoda S. Effect of glucose and insulin on immunoreactive endothelin-1 release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Metabolism.* 1991; 40(2):165-9.
50. Haefliger IO, Flammer J, Luscher TF. Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(7):2340-3.
51. Cacoub P, Carayon A, Dorent R, Nataf P, Chemlal K, Maistre G, Piette JC, Godeau P. Endothelin: the vasoconstrictor of the 1990's? *Rev Med Interne.* 1993; 14(4):229-32.
52. Ferri C, Carlomagno A, Coassin S, Baldoncini R, Cassone Faldetta MR, Laurenti O, Properzi G, Santucci A, De Mattia G. Circulating endothelin-1 levels increase during euglycemic hyperinsulinemic clamp in lean NIDDM men. *Diabetes Care.* 1995; 18(2):226-33.
53. Levin ER. Endothelins as cardiovascular peptides. *Am J Nephrol.* 1996; 16(3):246-51.

54. Sixma JJ, de Groot PG. von Willebrand factor and the blood vessel wall. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66(6):628-33.
55. Blann A. von Willebrand factor and the endothelium in vascular disease. *Br J Biomed Sci.* 1993; 50(2):125-34.
56. Blann AD, McCollum CN. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg.* 1994; 8(1):10-5.
57. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997; 34(2):255-65.
58. Takahashi H, Ito S, Hanano M, Wada K, Niwano H, Seki Y, Shibata A. Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator. *Am J Hematol.* 1992; 41(1):32-9.
59. Sernau T, Wilhelm C, Seyfert U, Gabath S, Henkels M, Amiral J, Bergis KH, Ziegler R, Wahl P, Nawroth PP. Thrombomodulin is a marker of microvascular, but not for macrovascular endothelial cell damage. *Vasa.* 1995; 24(4):347-53.
60. Richardson M, Hadcock SJ, DeReske M, Cybulsky MI. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14(5):760-9.

61. Peter K, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss T, Boehme M, Wunsch A, Allenberg J, Kubler W, Bode C. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(3):505-12.

62. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med.* 1990; 227(4):273-8.

63. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990; 323(1):22-7.

64. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828):1111-5.

65. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993; 88(5 Pt 1):2149-55.

66. McVeigh GE. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1994; 3:365-9.
67. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(3):573-9.
68. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*. 1998; 97(17):1695-701.
69. Patel ST, Kent C. Risk factors and their role in the diseases of the arterial wall. *Semin Vasc Surg*. 1998. 11(3):156-68.
70. Makimattila S, Liu ML, Vakkilainen J, Schlenzka A, Lahdenpera S, Syvanne M, Mantysaari M, Summanen P, Bergholm R, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes. Relation to LDL size, oxidized LDL, and antioxidants. *Diabetes Care*. 1999; 22(6):973-81.
71. Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2000. 11(1):9-23.

72. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(6):1523-8.
73. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation.* 2001; 103(14):1869-74.
74. Kennedy JH, Tedgui A. Normal and pathological aspects of mass transport across the vascular wall. *Cardiovasc Surg.* 1995; 3(6):611-5.
75. Enderle MD, Benda N, Schmuelling RM, Haering HU, Pfohl M. Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. *Diabetes Care.* 1998; 21(2):271-7.
76. Tesfamariam B. Diabetes and vascular disease: functional alterations in adrenergic neurotransmission and endothelium. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995; 4:92-7.
77. Makimattila S, Mantysaari M, Groop PH, Summanen P, Virkamaki A, Schlenzka A, Fagerudd J, Yki-Jarvinen H. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 1997; 95(3):618-25.

78. Janka HU. Platelet and endothelial function tests during metformin treatment in diabetes mellitus (short communication). *Horm Metab Res Suppl.* 1985; 15:120-2.
79. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension.* 1992; 20(2):253-63.
80. De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Proietti A, De Luca O, Armiento A, Ferri C. Reduction of oxidative stress by oral N-acetyl-L-cysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-dyslipidaemic, normotensive, patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia.* 1998; 41(11):1392-6.
81. Watts GF, Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. *Atherosclerosis.* 1998; 141(1):17-30.
82. Néri S, Bruno CM, Leotta C, D'Amico RA, Pennisi G, Ierna D. Early endothelial alterations in non-insulin-dependent diabetes. *Int J Clin Lab Res.* 1998; 28(2):100-3.

83. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1997. Endothelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care*. 1998; 21(1):183-9.
84. Gazis A, White DJ, Page SR, Cockcroft JR. Effect of oral vitamin E (alpha-tocopherol) supplementation on vascular endothelial function in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999; 16(4):304-11.
85. Fields CE, Makhoul RG. Vasomotor tone and the role of nitric oxide. *Semin Vasc Surg*. 1998; 11(3):181-92.
86. Kihara M, Low PA. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol*. 1995; 132(2):180-5.
87. Nascimento CA, Patriarca G, Heimann JC.. Estrutura orgânica do endotélio vascular. In Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio & Doenças cardiovasculares*. Atheneu: São Paulo. p. 1-16.
88. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995; 74(3):247-53.

89. Pedro MA, Coimbra SR, Colombo FMC. Métodos de investigação do endotélio. In Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio & Doenças cardiovasculares*. Atheneu: São Paulo. p. 53-68.
90. Kamata K, Miyata N, Abiru T, Kasuya Y. Functional changes in vascular smooth muscle and endothelium of arteries during diabetes mellitus. *Life Sci*. 1992; 50(19):1379-87.
91. Laurindo FRM. Desequilíbrio redox, resposta vascular à lesão e aterosclerose. In Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio & Doenças cardiovasculares*. Atheneu: São Paulo. p. 115-32.
92. Oliveria SF, Wajchenberg BL. Endotélio e diabetes. In Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio & Doenças cardiovasculares*. Atheneu: São Paulo. p. 269-79.
93. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Andrew P, Selwyn AP. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(5):1235-41.
94. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12(4):383-9.

95. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1990; 362: 801-9.
96. Wilmink HW, Banga JD, Hijmering M, Erkelens WD, Stroes ES, Rabelink TJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(1):140-5.
97. Wilmink HW, Stroes ES, Erkelens WD, Gerritsen WB, Wever R, Banga JD, Rabelink TJ. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(1):185-8.
98. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2000; 101(15):1773-9.
99. Twickler TB, Wilmink HW, Schreuder PC, Cabezas MC, van Dam PS, Koppeschaar HP, Erkelens DW, Dallinga-Thie GM. Growth hormone (GH) treatment decreases postprandial remnant-like particle cholesterol concentration and improves endothelial function in adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(12):4683-9.

100. Anderson RA, Evans ML, Ellis GR, Graham J, Morris K, Jackson SK, Lewis MJ, Rees A, Frenneaux MP. The relationships between postprandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2001; 154(2):475-83.

101. Wilink HW, Twickler MB, Banga JD, Dallinga-Thie GM, Eeltink H, Erkelens DW, Rabelink TJ, Stroes ES. Effect of statin versus fibrate on postprandial endothelial dysfunction: role of remnant-like particles. *Cardiovasc Res*. 2001; 50(3):577-82.

102. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, Kim YN, Kim KS, Lee HJ, Moon KC, Lee MS, Park KY, Schwemmer M. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*. 2001a; 155(2):517-23.

103. Bae JH, Bassenge E, Lee HJ, Park KR, Park CG, Park KY, Lee MS, Schwemmer M. Impact of postprandial hypertriglyceridemia on vascular responses in patients with coronary artery disease: effects of ACE inhibitors and fibrates. *Atherosclerosis*. 2001b; 158(1):165-71.

104. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, Kritchewsky S, Jacobs DR Jr, O'Grady HK, Davis CE. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1993; 328(17):1220-5.

105. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998; 97(11):1029-36.
106. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, Brunzell JD, Motulsky AG. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation*. 2000; 101(24):2777-82.
107. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM Jr. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983; 80(5):1449-53.
108. Gaenzer H, Sturm W, Neumayr G, Kirchmair R, Ebenbichler C, Ritsch A, Foger B, Weiss G, Patsch JR. Pronounced postprandial lipemia impairs endothelium-dependent dilation of the brachial artery in men. *Cardiovasc Res*. 2001; 52(3):509-16.
109. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12(11):1336-45.

110. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med.* 1999; 246(4):341-55.
111. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1997; 79(3):350-4.
112. Marchesi S, Lupattelli G, Schillaci G, Pirro M, Siepi D, Roscini AR, Pasqualini L, Mannarino E. Impaired flow-mediated vasoactivity during post-prandial phase in young healthy men. *Atherosclerosis.* 2000; 153(2):397-402.
113. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(7):1145-50.
114. Cohen JC, Noakes TD, Benade AJ. Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47(5):825-7.
115. Lundman P, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation.* 1997; 96(10):3266-8.

116. Chen YD, Swami S, Skowronski R, Coulston A, Reaven GM. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(1):172-7
117. Bagdade JD, Buchanan WE, Kuusi T, Taskinen MR. Persistent abnormalities in lipoprotein composition in noninsulin-dependent diabetes after intensive insulin therapy. *Arteriosclerosis.* 1990; 10(2):232-9.
118. Lewis GF, O'Meara NM, Soltys PA, Blackman JD, Iverius PH, Druetzler AF, Getz GS, Polonsky KS. Postprandial lipoprotein metabolism in normal and obese subjects: comparison after the vitamin A fat-loading test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(4):1041-50.
119. Lewis GF, O'Meara NM, Soltys PA, Blackman JD, Iverius PH, Pugh WL, Getz GS, Polonsky KS. Fasting hypertriglyceridemia in noninsulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(4):934-44.
120. Ai M, Tanaka A, Ogita K, Sekinc M, Numano F, Numano F, Reaven GM. Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(6):1628-32.

121. Havel RJ. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 1994; 5(2):102-9.
122. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res.* 1990; 31(7):1149-72.
123. Raitakari OT, Lai N, Griffiths K, McCredie R, Sullivan D, Celermajer DS. Enhanced peripheral vasodilation in humans after a fatty meal. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2):417-22.
124. Maron DJ, Fair JM, Haskell WL. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. *Circulation.* 1991; 84(5):2020-7.
125. Raitakari OT, Porkka KVK, Räsänen L, Rönkämaa T, Viikari JSA. Clustering and six year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The cardiovascular risk in young finns study. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47:1085-93.
126. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA.* 1997;278(20):1682-6.

127. Gokce N, Hunter LM, Vita Ja. Impaired flow-mediated dilation following a high fat meal is attributed to a change in basal tone [abstract]. *Circulation*. 1998; 98(Suppl I):I-242.
128. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D, Begg MD. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(11):1829-38.
129. Djoussé L, Ellison C, McLennan CE, Cupples LA, Lipinska I, Tofler GH, Gokce N, Vita JA. Actual effects of a high-fat meal with and without red wine on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1999; 84:660-4.
130. Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP, de Jong SA, Walker RJ, Wilkins GT. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(4):1050-5.
131. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979; 60(3):473-85.
132. Groot PHE, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11(3):653-62.

133. Essentials and standards for accreditation in noninvasive vascular testing part ii vascular laboratory operations peripheral arterial testing. 1/2000, ICAVL *Essentials and Standards*, Part II: Vascular Laboratory Operations — Peripheral Arterial 1. Disponível em <http://www.intersocietal.org/icavl/pdfs/arterial2000.pdf>. Acesso em 29 ago. 2004.
134. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol*. 1995;268(4 Pt 2):H1397-404.
135. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson AH. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation*. 1995; 92(11):3212-9.
136. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101(16):1899-906.
137. du Bois D, du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Méd*. 1916; 17:863-71.
138. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18: 499.

139. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 2ª ed. 1986; Boston: PWS Publishers.
140. Timm NH. *Multivariate analysis with applications in educations and psychology*. 1975. Monterrey: CA Brooks/Cole.
141. Miller M. The epidemiology of triglyceride as a coronary artery disease risk factor. *Clin Cardiol*. 1999, 22(6 Suppl):II1-6.
142. Menotti A, Scanga M, Morisi G. Serum triglycerides in the prediction of coronary artery disease (an Italian experience). *Am J Cardiol*. 1994; 73(1):29-32.
143. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996; 3(2):213-9.
144. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1077-83.

145. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. Patterns and costs of hospital care for coronary heart disease related and not related to diabetes. *Heart*. 1997; 78(6):544-9.
146. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation*. 2002; 106(10):1211-8.
147. De Man FH, Cabezas MC, Van Barlingen HH, Erkelens DW, de Bruin TW. Triglyceride-rich lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus: post-prandial metabolism and relation to premature atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26(2):89-108.
148. Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, Patti L, Iovine C, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Annuzzi G. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5):2153-9.
149. Iovine C, Vaccaro O, Gentile A, Romano G, Pisanti F, Riccardi G, Rivellese AA. Post-prandial triglyceride profile in a population-based sample of Type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2004; 47(1):19-22.

150. Sharrett AR, Heiss G, Chambless LE, Boerwinkle E, Coady SA, Folsom AR, Patsch W. Metabolic and lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those of fasting triglycerides: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(2):275-81.

151. 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.* 1994; 35(1):15-26.

152. Tall A, Sammett D, Granot E. Mechanisms of enhanced cholesteryl ester transfer from high density lipoproteins to apolipoprotein B-containing lipoproteins during alimentary lipemia. *J Clin Invest.* 1986; 77(4):1163-72.

153. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, McGarry JD. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest.* 1997; 100(2):398-403.

154. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism.* 1979; 28(11):1086-96.

155. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996; 39(11):1345-50.
156. Boden G. Free fatty acids (FFA), a link between obesity and insulin resistance. *Front Biosci*. 1998; 3:d169-75.
157. Monobe H, Yamanari H, Nakamura K, Ohe T. Effects of low-dose aspirin on endothelial function in hypertensive patients. *Clin Cardiol*. 2001; 24(11):705-9.
158. Campia U, Choucair WK, Bryant MB, Quyyumi AA, Cardillo C, Panza J. Role of cyclooxygenase products in the regulation of vascular tone and in the endothelial vasodilator function of normal, hypertensive, and hypercholesterolemic humans. *Excerpta Medica*. 89(3):2002; 286-90.