



# Relação entre os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e função endotelial avaliada por dilatação fluxo-mediada (FMD) em diabéticos

**Palavras-Chave:** HDL; endotélio; diabetes mellitus.

**Autores/as:**

**Alessandra de Oliveira Leite - FCM**

**Prof./<sup>a</sup> Dr./<sup>a</sup> Andrei Carvalho Sposito (orientador) - FCM**

---

## INTRODUÇÃO:

A diabetes é uma doença metabólica crônica que afeta cerca de 463 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que até 90% do total de casos de diabetes sejam atribuíveis a diabetes tipo 2 (DM2), cuja fisiopatologia envolve a resistência à ação da insulina. Neste grupo de pacientes, demonstrou-se experimentalmente que, no endotélio, a resistência insulínica suprime a ativação de resíduos tirosina de receptores de insulina (ISR 1 e 2), do que decorre a supressão da atividade da via da fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K), culminando em inibição da atividade da enzima óxido nítrico sintase (eNOS). Como resultado desses eventos, diabéticos estão mais susceptíveis à disfunção endotelial, fenômeno que se relaciona a maior incidência de morte cardiovascular nesta população.

Nesse cenário, a lipoproteína de alta densidade (HDL) emerge como potencial alvo terapêutico para a atenuação de disfunção endotelial. A HDL, que consiste em uma nanopartícula sujeita a remodelamento intravascular contínuo e composta predominantemente por apolipoproteínas, experimentalmente provou apresentar propriedades antiaterogênicas, antiapoptótica, antioxidante e, mais recentemente, demonstrou ser capaz de atenuar a inibição da eNOS no contexto de resistência insulínica. Dessa forma, é plausível que indivíduos com maiores níveis séricos de HDL sejam também menos susceptíveis à disfunção endotelial. Apesar de promissora, essa hipótese segue sem comprovação.

Diante do exposto, o presente estudo buscou avaliar a relação entre os níveis de HDL e a dilatação mediada por fluxo (FMD) em pacientes diabéticos, na tentativa de entender se, em pacientes diabéticos, a variação nos níveis de HDL implicaria, ou não, em algum tipo de correlação com a dilatação e função endotelial desses pacientes.

## **METODOLOGIA:**

O seguinte projeto foi um estudo clínico transversal retrospectivo. A amostra, contendo 267 pacientes, e os dados coletados para esse estudo foram provenientes da triagem do estudo EXCEED (EXpanded Combination of Evolocumab plus Empagliflozin on Diabetes) que é baseado na coorte prospectiva, nacional e multicêntrica Brazilian Diabetes Study (BDS): a type 2 diabetes prospective cohort, que tem como uma de suas sedes o Centro de Pesquisa Clínica (CPC), localizado nas dependências da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Os dados coletados e analisados no presente estudo foram: idade do paciente no momento do exame de FMD, tempo de diabetes do paciente no momento do exame de FMD, sexo, diagnóstico de hipertensão, tabagismo, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, IMC, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicerídeos e colesterol não-HDL.

A função endotelial dos pacientes que compõem a amostra foi medida por meio da avaliação da vasodilatação fluxo-mediada dependente do endotélio (FMD) da artéria braquial esquerda por ultrassonografia de alta resolução não invasiva. Durante o exame foram gerados vídeos que posteriormente foram analisados, utilizando o software FMD View, desenvolvido no Centro de Pesquisa Clínica da Unicamp, para determinação da dilatação mediada por fluxo.

Dos participantes que foram aprovados para participar do estudo EXCEED, a análise da dilatação da artéria braquial no software FMD View foi feita a partir do vídeo obtido no primeiro exame de dilatação fluxo-mediada (FMD) realizado a partir da randomização do paciente para o estudo. Já no caso daqueles pacientes que foram triados, porém não estavam dentro dos critérios de inclusão do estudo EXCEED, a análise foi feita utilizando o vídeo obtido no exame de dilatação fluxo-mediada realizado na triagem desses pacientes.

O gerenciamento dos dados dos pacientes do presente estudo foi feito utilizando o Sistema REDCap, de onde foram obtidas as informações clínicas coletadas durante as consultas de triagem e randomização dos pacientes provenientes tanto do estudo EXCEED quanto da coorte BDS. Além disso, os dados laboratoriais dos pacientes, como valores de HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos, HbA1c e glicemia de jejum foram obtidos a partir de consulta direta ao sistema do laboratório Fleury, onde são analisadas as amostras coletadas dos pacientes que fazem parte dos estudos realizados no Centro de Pesquisas Clínicas da Unicamp.

O cálculo da dilatação mediada por fluxo foi realizado através da subtração do valor de diâmetro média da artéria braquial no primeiro minuto após a hiperemia do valor de diâmetro médio basal da artéria braquial antes da aplicação da isquemia, e posteriormente esse valor era dividido pelo diâmetro médio basal da artéria braquial antes da aplicação da isquemia.

Foi realizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk para classificação das variáveis entre paramétricas e não paramétricas. Em seguida foi obtida a média dos valores de dilatação fluxo-mediada dentro de cada percentil, e esses valores foram divididos em tercís de média de dilatação menor que -0,8316% ( $p < 0.25$ ), média entre -0,8316% e 4,0698% ( $0.25 > p > 0.75$ ) e média maior do que 4,0698% ( $p > 0.75$ ). Os valores de HDL foram correlacionados de forma bivariada, através do teste de correlações não paramétricas  $\rho$  de Spearman, para cada tercil de dilatação fluxo mediada. Um valor de  $p < 0,05$  (2 lados) foi necessário para o resultado ser considerado estatisticamente significativo.

Para a análise estatística dos dados, o software IBM SPSS Statistics versão 26.0 (SPSS, Inc., Chicago, USA) foi utilizado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A amostra contou com um n de 267 pacientes, sendo que desses, 80 (29,85%) eram do sexo feminino e 188 (70,15%) eram do sexo masculino. O número de pacientes incluídos na pesquisa que apresentavam como comorbidade hipertensão arterial sistêmica foi de 165 (61,57%). Apenas 3 pacientes eram tabagistas ativos no momento do exame, porém 104 (38,8%) pacientes declararam serem ex-tabagistas. Os demais dados são expressos como mediana  $\pm$  amplitude interquartil. A idade dos pacientes incluídos no estudo ficou em  $58,53 \pm 11,48$  anos. O tempo de diabetes dos pacientes foi de  $9,06 \pm 9,71$  anos. Os valores de HDL obtidos foram de  $41 \pm 13$  mg/dl. As demais variáveis se encontram na tabela 1.

**Tabela 1. Características da amostra**

	Valores
Idade, anos	$58 \pm 11$
Sexo, feminino/masculino	80/188
Hipertensão Arterial Sistêmica	165
Tabagismo/Ex-tabagismo	3/104
Tempo de Diabetes, anos	$9,06 \pm 9,71$
PAS, mmHg	$137 \pm 22$
PAD, mmHg	$82 \pm 14$
PAM, mmHg	$100 \pm 15$
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$29,69 \pm 5,67$
Colesterol total, mg/dl	$157 \pm 51$
HDL, mg/dl	$41 \pm 13$
LDL, mg/dl	$88 \pm 36$
VLDL, mg/dl	$25 \pm 12$
Triglicérides, mg/dl	$153 \pm 116$
Colesterol não-HDL, mg/dl	$115 \pm 44$

Os valores são expressos como mediana  $\pm$  amplitude interquartil ou número de pacientes.

Os testes de correlação não paramétrica bivariada foram aplicados entre os valores de FMD (dividido por tercís) e os valores HDL. Para valores de FMD iguais ou abaixo de -0,8316% (percentil  $< 0.25$ ) foi obtido um valor de significância (p) igual a 0,484 ( $p > 0,05$ ) e um valor de coeficiente de correlação (R) negativo, de -0,087. Já para valores de FMD entre -0,8316% e 4,0698% ( $0.25 > \text{percentil} > 0.75$ ) o valor de significância (p) obtido foi de 0,205 ( $p > 0,05$ ) e coeficiente de correlação (R) de 0,110. Por último, para valores de FMD acima de 4,0698% (percentil  $> 0.75$ ) a significância (p) ficou em 0,324 ( $p > 0,05$ ) e coeficiente de correlação (R) -0,123. Os valores apresentados acima mostram que em

nenhuma as faixas de FMD analisadas houve correlação entre os valores de dilatação fluxo-média e HDL, mesmo após correção para descarte de valores extremos.

Esse resultado corrobora com o que se sabe atualmente sobre as mudanças deletérias que ocorrem nas partículas de HDL de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Em pacientes diabéticos, além da redução dos níveis de HDL, as partículas circulantes também sofrem alterações estruturais, ficando menores, e alterações de composição, como o aumento das partículas de triglicérides e redução de esteréis de colesterol. Dessa forma, o estado hiperglicêmico no diabetes e a consequente glicação de proteínas estruturais do HDL também são fatores que corroboram para a disfunção dessas moléculas e prejuízo nas funções antiaterogênicas, antitrombóticas e vasodilatadoras do HDL. (11) Em relação à vasodilatação dependente de NO, sabe-se que o HDL de pacientes com DM2 perde a capacidade de estimular diretamente a produção de NO pelo endotélio. (12) Além disso, devido a glicação do HDL no DM2, há uma redução da ligação de HDL ao receptor endotelial S1P, responsável pela consequente ativação da eNOS e a liberação de NO. (13) Portanto, é esperado que mesmo entre pacientes diabéticos com níveis mais elevados de HDL a função endotelial e consequente vasodilatação mediada por NO estejam prejudicadas.

## CONCLUSÕES:

Os valores de colesterol HDL não exibiram correlação com a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. **IDF diabetes atlas. Ninth edition.** 2019.
2. World Health Organization. **Health Topics. Diabetes.** 2020.
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin Iii JR, Aguilar RB, et al. **A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications.** Trends Endocrinol Metab.28(9):645-55. 2017.
4. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawart T, et al. **Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase - and MAP kinase-mediated signaling in human muscle.** J Clin Invest. 2000;105(3):311-20.
5. Brownlee M. **The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism.** Diabetes. Jun54(6):1615-25. 2005.
6. Porter, Karen & Roberts, Anna. **Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes.** Diabetes & Vascular Disease Research. 10.1177/1479164113500680. 2013.
7. Shah MS, Brownlee M. **Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes.** Circ Res. May ;118(11):1808-29. 2016.
8. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. **Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease.** Physiol Rev. Jan;87(1):315-424. 2007.

9. Fisslthaler B, Dimmeler S, Hermann C, Busse R, Fleming I. **Phosphorylation and activation of the endothelial nitric oxide synthase by fluid shear stress.** Acta Physiol Scand. Jan;168(1):81-8. . 2000.
10. Femlak M, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, Rysz J. **The role and function of HDL in patients with diabetes mellitus and the related cardiovascular risk.** Lipids Health Dis. Oct;16(1):207. 2017.
11. Bonilha, I.; Zimetti, F.; Zanotti, I.; Papotti, B.; Sposito, A.C. **Dysfunctional High-Density Lipoproteins in Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications.** J. Clin. Med. 10, 2233. 2017.
12. Sorrentino, S.A.; Besler, C.; Rohrer, L.; Meyer, M.; Heinrich, K.; Bahlmann, F.H.; Mueller, M.; Horváth, T.; Doerries, C.; Heinemann, M.; et al. **Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy.** Circulation. 121, 110–122. 2010.
13. Kobayashi, T.; Kurano, M.; Nanya, M.; Shimizu, T.; Ohkawa, R.; Tozuka, M.; Yatomi, Y. **Glycation of HDL Polymerizes Apolipoprotein M and Attenuates Its Capacity to Bind to Sphingosine 1-Phosphate.** J. Atheroscler. Thromb. 2020.