

ASSOCIAÇÃO DO TRIGLICÉRIDES, COLESTEROL TOTAL E GLICEMIA SÉRICA EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS

(Association of effect of triglycerides, total cholesterol and glucose levels in subjects with Diabetes mellitus)

Claudio Lera Orsatti ¹; Renata Dellalibera-Joviliano²

1-Pós-Graduação/Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

orsatti@ibb.unesp.br

2 - Faculdades Integradas Fafibe; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP

redellajov@ig.com.br

Abstract. *The dyslipidemia associated with diabetes includes both quantitative and qualitative changes in lipoproteins and abnormalities in their metabolism. The most common lipid abnormalities in diabetes mellitus type 2 are hypertriglyceridemia and low HDL. The survey analysis showed the correlation of hyperglycemia and hypertriglyceridemia subjects and their interference in laboratory tests, such as biochemistry and its importance. The purpose of this study was to evaluate through laboratory test results in a group of 50 patients treated with the Clinical Laboratory, Santa Casa de Misericórdia de Araraquara - Uniara table with Diabetes Mellitus Type 1 and 2 or not, and the possible link changes in the biochemical profile of which lead to the characteristic dyslipidemia in diabetics.*

Keywords. *Dyslipidemia, diabetes, lipoproteins, biochemistry, metabolism*

Resumo. *A dislipidemia associada aos diabéticos inclui tanto alterações quantitativas quanto qualitativas das lipoproteínas, além de anormalidades no seu metabolismo. As alterações lipídicas mais comuns no Diabetes mellitus Tipo 2 são a hipertrigliceridemia e a redução do HDL. A análise do estudo observou a correlação de indivíduos hiperglicêmicos e hipertrigliceridêmicos e sua interferente em exames laboratoriais, como, bioquímicos e sua importância. O propósito da pesquisa foi avaliar através de resultados de exames laboratoriais em um grupo entre 50 pacientes atendidos junto ao Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara – Uniara com quadro de Diabetes Mellitus tipo 1 e 2 ou não, e associar as possíveis alterações no perfil bioquímico dos quais acarretam a dislipidemia característica em diabéticos.*

Palavras-chave. *Dislipidemia, diabetes, lipoproteína, bioquímica, metabolismo*

Introdução

Diabetes mellitus (DM) trata-se de uma condição clínica que se caracteriza por uma falência parcial ou total da produção de insulina no pâncreas ou decorre de resistência da ação da insulina, levando o aparecimento da hiperglicemia (aumento da taxa de glicose no sangue) e de seus efeitos deletérios para todo o sistema orgânico, principalmente para o sistema vascular. As conseqüências do DM a longo prazo incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente, rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos (MENDONÇA, 2003).

DM tipo 2 ocorre mais freqüentemente em adultos, sendo a forma mais comum da doença, representado por cerca de 90% dos casos. Sua causa ainda é fruto de interrogação para os pesquisadores. Além de fatores genéticos (é muito freqüente o paciente contar que tem algum parentesco de primeiro ou segundo grau com Diabetes mellitus), fatores como obesidade e sedentarismo estão associados a esse tipo de DM. A associação desses fatores levam a uma produção insuficiente de insulina pelo organismo, mas também gera dificuldade de ação desse hormônio (denominado de resistência à insulina), onde com isto o pâncreas produz insulina e às vezes até em quantidades elevadas, mas o hormônio não tem uma atividade adequada. A hipertensão arterial, definida como níveis pressóricos maiores ou iguais a 140 x 90 mmHg, é muito comum em pacientes com DM (estima-se que ocorra entre 20-60% desses pacientes) (MENDONÇA, 2003).

O DM e a hipertensão podem fazer parte da síndrome metabólica que também inclui elevação dos níveis de colesterol e obesidade. Além disso, nos portadores de DM tipo 1 a hipertensão é associada com a nefropatia diabética. A presença de hipertensão arterial aumenta substancialmente o risco de doenças nos vasos, tanto nos grandes vasos (infarto e AVC) e também nos pequenos vasos (retinopatia, nefropatia). Nos últimos anos, demonstrou-se que o correto tratamento da hipertensão reduz o advento dessas complicações em diabéticos. Está bem estabelecido que junto com o controle das taxas de glicose e do colesterol, o bom controle da pressão arterial é altamente protetor contra as complicações secundárias aos Diabetes mellitus (REIS, 2004).

O Diabetes mellitus do tipo 2 vem tomando proporções epidêmicas em razão do aumento da expectativa de vida, do crescimento da prevalência de obesidade e dos hábitos de vida sedentária. A associação do Diabetes mellitus do tipo 2 a outros fatores de risco cardiovascular, incluindo HAS, obesidade, resistência à insulina, microalbuminúria e anormalidades nos lipídeos e lipoproteínas plasmáticas, tem sido denominada síndrome

metabólica. Estudos vêm demonstrando que a resistência à insulina é o fator-chave na patogênese do Diabetes mellitus do tipo 2 e é um cofator no desenvolvimento da HAS, dislipidemia e aterosclerose. As causas da resistência à insulina incluem fatores como a obesidade, o sedentarismo e fatores genéticos. Hiperinsulinemia, secundária à resistência à insulina, pode elevar a pressão arterial por diversos mecanismos, incluindo ativação do sistema nervoso simpático e retenção de sódio (IRIGOYEN et al., 2003).

A hemoglobina glicada, também denominada hemoglobina glicosilada ou glicohemoglobina é conhecida ainda como HbA1c e, mais recente, apenas A1c. Embora seja utilizada desde 1958 como uma ferramenta de diagnóstico da avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos, a dosagem da A1c passou a ser mais empregada e aceita pela comunidade científica após 1993, depois de ter sido averiguada por dois estudos clínicos importantes sobre a avaliação do impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do Diabetes mellitus: os estudos DCCT – Diabetes mellitus Control and Complications Trial (1993) e o UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes mellitus Study (1998) (ANDRIOLO et al., 2004). A A1c deve ser medida rotineiramente em todos os pacientes com DM para documentar o grau de controle glicêmico. As metas de tratamento devem ser baseadas em resultados de estudos clínicos prospectivos e randomizados, tais como o DCCT e o UKPDS. Esses estudos mostram uma correlação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de A1c, e os riscos de desenvolvimentos e progressão das complicações crônicas do DM (DCCT Research Group, 1993; UK PDS, 1998; SACKS et al., 2002)

No DM tipo 1 de acordo com diferentes estudos, estima-se que a prevalência da hipercolesterolemia atinja 10% a 40% e a hipertrigliceridemia, cerca de 30% (GARG,1994). As alterações são ruins freqüentes quando o controle glicêmico é alterado, e observa-se nefropatia nos pacientes senis. O Estudo DCCT (Diabetes mellitus Control and complications Trial) analisando 1.569 diabéticos do tipo 1 de 13 a 40 anos de idade, não encontrou diferenças significativas na prevalência de dislipidemia em relação à população não-diabética norte-americana. Entretanto, esse estudo excluiu os diabéticos mais velhos e com proteinúria (DCCT, 1992).

No DM tipo 2, a prevalência da hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL foi cerca de duas vezes maior do que em não-diabéticos (WILSON, KANNEL, ANDERSON, 1988). Ainda, no DM Tipo 2, outros estudos apontam uma prevalência de 5% a 23% de hipertrigliceridemia 10% a 25% de aumento do colesterol LDL e 10% a 50% de baixos níveis do HDL em idosos (STAMLER, WENTWORTH e NEATON, 1986; GARG,1998). É

também descrita a maior prevalência de hipercolesterolemia em mulheres diabéticas, quando comparadas com as não-diabéticas (GARG, 1994).

O Estudo UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes mellitus Study, 1998) e o Estudo 4S (Sinvastatin Survival Study, 1994) mostraram que os principais fatores de risco para a doença arterial coronariana (DAC) no DM tipo 2 são a elevação do colesterol LDL e a redução do HDL. Tem sido sugerido que a hipertrigliceridemia também representa um fator preditivo para a DAC, correlacionando-se melhor com os outros componentes da “síndrome metabólica” do que o colesterol LDL (COUGHLAN e SORRENTINO, 2000; NCEP, 2001).

Segundo alguns estudos, também podem ocorrer alterações na composição das lipoproteínas, com maior concentração de colesterol em relação aos TGC nas partículas VLDL. O HDL3 pode conter maior concentração de colesterol esterificado, enquanto o HDL2 fica enriquecido com colesterol livre e depletado de colesterol esterificado (GARG, 1994).

As alterações lipídicas mais comuns no DM Tipo 2 são a hipertrigliceridemia e a redução do HDL. A resistência insulínica associada com deficiência relativa da insulina reduz a atividade da LPL nos músculos e tecido adiposo, e há aumento do fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, principalmente provenientes dos adipócitos abdominais. Também pode ocorrer maior síntese de partículas VLDL e TGC, especialmente, quando a insulinemia está elevada. A redução do HDL, especialmente do HDL2, provavelmente é causada pelo maior metabolismo da apolipoproteína A. Em relação à composição o HDL costuma estar enriquecido com TGC e sua glicação pode prejudicar o transporte reverso do colesterol (GARG, 1994).

A concentração do LDL, em geral, não é diferente em diabéticos em relação aos não-diabéticos. Alguns estudos sugerem uma maior produção do LDL ou uma maior conversão do VLDL a LDL. Na hiperglicemia grave, há uma tendência à redução do catabolismo do LDL. A principal alteração do LDL nos diabéticos é a sua composição são partículas mais ricas em TGC, menores e mais densas. Isso ocorre especialmente quando os níveis de TGC estão elevados (GRUNDY, SMALL, 1997; GRUNDY et al, 1999). As partículas LDL contêm em sua superfície a apo B, que sofre um processo de glicação quando em contato com a glicose. A glicação está aumentada nos diabéticos dos tipos 1 e 2, mesmo quando o controle glicêmico ao está muito ruim. As partículas LDL glicadas, menores e mais densas, são menos reconhecidas pelos seus receptores, o que reduz a sua depuração plasmática e aumenta a sua meia-vida (LYONS, 1993). As LDL glicadas apresentam uma interação anormal com as plaquetas, ocasionando uma maior agregabilidade plaquetária a diferentes estímulos e um aumento da produção do tromboxano B2 (WATANABE et al., 1988). Estas LDL pequenas e

densas penetram mais facilmente a camada íntima dos vasos, onde apresentam maior afinidade pelos macrófagos, originados dos monócitos, e pelos proteoglicanos subendoteliais, estimulando a formação das células espumosas (LYONS, 1993).

Provavelmente, todas essas ligações geram radicais livres que aumentam a susceptibilidade das LDL glicadas aos processos de oxidação e podem provocar respostas imunes, com formação de imunocomplexos. As partículas LDL oxidadas são citotóxicas para várias células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos e estimulam a formação das células espumosas. Ademais, por acelerarem a destruição do óxido nítrico, inibem a vasodilatação endotelial e o relaxamento das células musculares lisas subendoteliais (BACULA, TRACEY e CERAMI, 1998; TAM et al., 1999). Esses fenômenos que geralmente precedem o espessamento da íntima e a formação da placa aterosclerótica são denominados "disfunção endotelial". As reações de glicooxidação das lipoproteínas, mesmo quando em concentrações normais, nos auxiliam a entender a aterosclerose precoce que, associada à disfunção endotelial, eleva o risco de DCV nos diabéticos. No tocante deste trabalho nosso objetivo é a avaliação do comprometimento clínico observados em pacientes com DM através de exames laboratoriais, visando ações para melhoria permanente da qualidade na análise laboratorial dos exames solicitados para Diabetes mellitus associado ou não a dislipidemia.

Métodologia

Avaliação através de resultados de exames laboratoriais (glicemia, triglicérides, colesterol total) e revisão em prontuários médicos (associação clínica) um grupo de 50 pacientes com quadro de DM tipo 1 e 2 do qual foram atendidos junto ao Laboratório de Análises Clínicas na Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, todos insulino dependentes em tempo superior a 3 anos, apresentando idade média de 65 anos. Como Controle (grupo não diabético), consultamos 50 prontuários de indivíduos que realizaram exames de rotina laboratorial no mesmo período em que os pacientes foram selecionados.

Os ensaios foram avaliados através de um sistema enzimático para determinação da glicose, triglicérides e colesterol total no soro.

Glicemia: No ensaio da glicemia foi adicionado glicose em uma solução tampão de fosfatos em pH 7,4 contendo Glicose Oxidase, Peroxidase, 4-Aminoantipirina (4-AAP) e p-Hidroxibenzoato. O produto formado pela oxidação de 4-Aminoantipirina (4-

Antipirilquinimina) de coloração avermelhada, sendo sua intensidade, diretamente proporcional à concentração de glicose na solução.

Triglicérides: As cores avermelhadas, formadas pela reação, foi medida em espectrofotômetro ou fotocolorímetro, com absorção máxima em 510nm, ou filtro verde. O produto formado pela oxidação da 4-Aminoantipirina (4-Antipirilquinonimina) de coloração avermelhada, sendo sua intensidade diretamente proporcional à concentração de triglicérides no soro. A cor vermelha formada pela reação foi medida em espectrofotômetro ou fotocolorímetro com absorção máxima em 510nm ou filtro verde.

Colesterol: O produto formado pela oxidação da 4-aminoantipirina (4-antipirilquinonimina) de coloração avermelhada, sendo sua intensidade diretamente proporcional à concentração de colesterol no soro. As cores vermelhas, formadas pela reação, foi medida em espectrofotômetro ou fotocolorímetro com absorção máxima em 510nm ou filtro verde (TRINDER, 1969; FOSSATI, PRINCIPE, 1982; MEGRAW et al., 1979; KAPLAN, PESCE, 1987; JACOBS et al., 1990; CHERNECKY, KRECH, BERGER, 1993; COCKAYNE, SUSAN, 1993; TÍBURCIO, 1995; HENRY, 1996).

Discussão e conclusão

A Tabela 1 demonstra a caracterização dos indivíduos incluídos no estudo (50 pacientes) que apresentaram ou não, quadro de Diabetes Mellitus. Assim, pode ser observada uma prevalência de homens apresentando quadros de Diabetes Mellitus e uma prevalência de mulheres apresentando um quadro de não diabéticos, demonstrando que a população em estudo não apresentou significância nos parâmetros em relação ao sexo.

Tabela 1: Porcentagens de indivíduos do sexo masculino e feminino incluídos no estudo

Sexo	Diabéticos	Não diabéticos
Masculino	52,8	47,2
Feminino	46.1	53.9

A Tabela 2 demonstra uma comparação dos limítrofes de Glicemia sérica, Colesterol Total e Triglicérides, respectivamente. Como pode ser observada a associação entre indivíduos hiperglicêmicos (diabéticos) está relacionada a um quadro de hipertrigliceridemia e a um quadro de normocolesterolemia.

Tabela 2: Análise da variação (média) dos valores de glicemia sérica, colesterol total, triglicerídes em pacientes diabéticos ou não, expressos em mg/dL.

Patologia	Glicemia sérica	Colesterol total	Triglicerídes
Diabético	165.63 mg/dL	191.00 mg/dL	228.92
Não diabético	94.89 mg/dL	196.42 mg/dL	197 mg/dL

Essa associação dos exames laboratoriais em indivíduos diabéticos está intimamente relacionada devido a lipogênese (formação dos triglicérides) e lipólise (quebra dos triglicérides), e ainda, possivelmente, a biossíntese dos lípidos e o consumo de glicose até a cadeia respiratória.

Alterações bioquímicas propostas que ocorrem durante o desenvolvimento do diabetes podem ocasionar um aumento da neoglicogênese e lipólise e ainda, uma redução de glicólise. Ocorre lipólise principalmente no tecido adiposo, ocorrendo a formação de glicerol e ácidos graxos. Esta formação tem início na chegada de lípidos até o fígado por duas fontes, através dos alimentos ou em forma de reserva orgânica, tecido adiposo.

Estes lípidos estão geralmente em forma de triglicérides; no intestino, sob a ação da bile, os lípidos são emulsionados formando partículas contendo principalmente triglicérides, estas sofrem lipase promovendo a formação de ácidos graxos livres e monoglicerídeos, que se juntaram a colesterol e vitaminas lipossolúveis. São ofertadas no epitélio intestinal (jejuno proximal) se difundindo para o citoplasma sob a forma de ácidos gordurosos livres, monoglicerídeos, colesterol e vitaminas lipossolúveis.

No interior do enterócito jejunal, os ácidos graxos livres e monoglicerídeos são ofertados ao Retículo Endoplasmático Liso (REL), sendo novamente convertidos em triglicérides, o colesterol em ésteres de colesterol. A partir da reação entre: triglicérides + fosfolípidos + colesterol e seus ésteres + ácidos graxos livres + vitaminas lipossolúveis, ocorre a formação dos Quilomicrons. A partir deles, o hepatócito remove o triglicérides, hidrolisando em ácidos graxos livres e glicerol, os ácidos graxos são usados para o metabolismo energético ou sendo estratificados no Retículo Endoplasmático Rugoso (RER), formando lipoproteínas. Os triglicérides no RER podem servir como fonte de energia e serem convertidos em colesterol e ésteres que, incorporando fosfolípidos, são oxidados em corpos cetônicos. Os quilomicrons também são ofertados as adipócitos, depois de serem convertidos

em ácidos graxos livres e glicerol. O glicerol pode voltar ao fígado onde é reutilizado. Uma vez no citoplasma dos adipócitos, os ácidos graxos são convertidos em triglicérides por um sistema onde a glicose tem papel fundamental (ADMA, 2001).

Portanto, o aumento do triglicérides no organismo tem significância importante nas hiperlipidemia em relação ao Diabetes Mellitus. As hiperlipidemias estas podem ter origem genética ou adquirida e um grande exemplo de hiperlipidemia adquirida aquelas que acompanham o DM.

Conclui-se que nos pacientes diabéticos analisados observou-se uma correlação com os níveis de hiperglicemia associados a hipertrigliceridemia, sendo implicado a uma normalização nos níveis de colesterol total, possivelmente, sendo explicado pela lipogênese e gliconeogênese.

Referencias

American Diabetes mellitus association (ADMA). Management of dislipidemia in adults with Diabetes mellitus . *Diabetes mellitus Care* 2001; 24:S58-61.

ANDRIOLO, A.; CHACRA, A. R.; DE OLIVEIRA, J .E.; MELO, M.;VIEIRA, L. M. F.; SUMITA, N. M.; DIB, S.; MARTINS, A. R.; FILHO,F. F.; MENDES, M. E.; MELO, M.; NETTO, A. P.; KUPFER, R.; OLIVEIRA,U. M.; GUIMARÃES, V. A Importância da Hemoglobina Glicada (a1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com Diabetes mellitus: *Posicionamento redigido por Sociedades Médicas.*; Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c: posicionamento oficial – 2004

CHERNECKY C.C., KRECH. R.L., BERGER B.J. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*, 1993; 932-933.

COCKAYNE, S. Concepts and applications, *Clinical Chemistry*: 1993; 156-158,176-177.

COUGHLAN, B. J.; SORRENTINO, M. J. Does hypertriglyceridemia increase risk for CAD? Growing evidence suggest it play a role. *Postgrad Med* 2000; 108:77-84.

DCCT Research Group. Diabetes mellitus Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of intensive treatment of Diabetes mellitus on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes mellitus mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-986.

DCCT Research Group: Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM: Diabetes mellitus control and Complications Trial Experience. *Diabetes mellitus care* 1992; 15:886-94.

Executice summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults treatment Panel III).*JAMA* 2001;285:2.486-97.

FOSSATI P, E PRENCIPE L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide *Clin. Chem.* 1982; 28:10, 2077-2080.

GARG, A. Dylipoproteinemia and Diabetes mellitus . *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998; 27:613-45.

GARG, A. Management of dislipidemia in IDDM patients. *Diabetes mellitus care* 1994;17:224-34.

GRUNDY, S.M.; SMALL, L.D.L. Atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95:1-4.

GRUNDY, S.M.; BENJAMIN, I.J.; BURKE, G.L. *et al.* Diabetes mellitus and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart association. *Circulation* 1999; 100:1.134-46.

HENRY, J B; *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 19° ed, 1996; 194-207,214-217,423-426.

IRIGOYEN, M.C.; De ANGELIS, K.; SCHAAN, BD.; FIORINO,P; MICHELINI, L.C. Exercício físico no Diabetes mellitus Mellitus associado á hipertensão arterial sistêmica. *revista brasileira de hipertensão*, 2003; 10:2. 109-116,.

JACOBS D.S., KASTEN B.L., DEMOTT W. R., WOLFSON W.L.: Colorimetry of glicosis. *Laboratory Test Handbook*, 2° ed., 1990; 113. 346-348.

KAPLAN, L.A, PESCE A.J, Levels cholesterol *Methods in Clinical Chemistry*; 1987; 1156-1178, 1215-1227.

LYONS, T.J. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71:26B-31B.

MEGRAW, ROBERT, E.; DUNN D,E,; BIGGS, HOMER G. Manual and continuous-flow colorimetry of triacylglycerols by a fully enzymic method *Clin. Chem.* 1979; 25/2, 273-278.

MENDONÇA A.A, PITTA G.B.B, CASTRO A.A, BURIHAN E, *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. Disponível em: <http://www.lava.med.br/livro>

REIS, F.A.; ARAUZ-PACHECO C, PARROT M.A, RASKIN P. The treatment of hypertension in adult patients with Diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes mellitus Care.* 2002; 25:134-147.

SACKS,D.B.;BRUNS, D. E.; GOLDSTEIN, D.E.; MACLAREN, N.K.; McDONALD,J.M.; PARROTT,M., Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes mellitus Mellitus – *The National Academy of Clinical Biochemistry* – Laboratory Medicine Practice Guidelines, 2002. Disponível on line em: http://www.nacb.org/lmpg/Diabetes mellitus _lmpg_pub.stm

SACKS, F.M.; PFEFFER, M.A.; MOYE, L.A.; ROULEAU, J.L.; RUTHERFORD, J.D.; COLE, T.G.; BROWN, L.; WARNICA, J.W.; ARNOLD, J.M.O.; WUN,C-C;; DAVIS,B.R.; BRAUNWALD, E. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J med* 1996; 335:1.001-9.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S) *Lancet*1994; 344:1.383-9.

STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; NEATON, J. D. For the MRFIT Research Group: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 35,822 primary screens of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2.823-8.

TAM, K. B. C.; AI, V. H. G.; CHOW, W. S. *et al* Influence of low density lipoprotein (LDL) subfraction profile and LDL oxidation on endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 Diabetes mellitus . *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84:3.652-57.

TIBÚRCIO, H.M., *Controle Interno da Qualidade Analítica*, 1ºed. 1995; 1.

TRINDER. P.: Methods and Test. *Ann, Clin.Biochem.*, 1969; 6,24;.

(UKPDS) United Kingdom Prospective Diabetes mellitus Study Group: intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes mellitus, *Lancet* 1998; 352:837-853.

WATANABE, J.; WOLHTMANN, H. J.; KLEIN, R. L. Enhancement of platelet aggregation by low-density lipoprotein from IDDM patients. *Diabetes mellitus* 1988; 37:1.652-57.

WILSON, P. W.F.; KANNEL, W. B.; ANDERSON, K.M. Lipids,glucose intolerance and vascular disease :The Framingham study. *Monogr Atheroscler* 1985; 13:1-11.