TRIGLICERÍDEOS NA DOENÇA MACROVASCULAR DO DIABETES TIPO 2: PAPEL PRINCIPAL OU COADJUVANTE?

Helena Maria de Albuquerque Ximenes

Faculdade Piaget (SP). Consultora acadêmica da empresa Comultis - consultoria em saúde.

RESUMO

As doenças vasculares representam a principal causa de morte e invalidez em pacientes diabéticos. As complicações vasculares do Diabetes melito (DM) são clinicamente divididas em microvasculares e macrovasculares. Enquanto as complicações microvasculares mostram importante regressão em reposta a um controle glicêmico intensivo, as complicações macrovasculares não respondem consistentemente ao tratamento da hiperglicemia. Dentre os mecanismos por trás das complicações macrovasculares no DM estão a resistência à insulina e a dislipidemia aterogênica característica da doença composta por elevada concentração plasmática de triglicerídeos (TGC), baixa concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL) e alta concentração de pequenas partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada. Lipoproteínas ricas em TGC são importantes componentes da placa de ateroma e influenciam de forma significativa a estabilidade da placa. Este trabalho se propõe a discutir o papel dos TGC nas complicações macrovasculares do DM na tentativa de melhor compreensão de sua participação no processo aterogênico, ressaltando a importância de sua relação com a resistência à insulina, o hábito alimentar e apresentando novas perspectivas sobre estratégias farmacológicas para prevenção e tratamento da hipertrigliceridemia no DM.

Palavras-chave: Dislipidemia, diabetes tipo 2, triglicerídeos, aterosclerose.

TRIGLYCERIDES IN THE TYPE2 DIABETES: MAJOR OR ADJUVANT ROLE?

ABSTRACT

Vascular diseases represent the major cause of disabilities and death in diabetic patients. Vascular complications in Diabetes mellitus (DM) are clinically classified as microvascular and macrovascular events. While the microvascular manifestations show significant regression in response to an intense glycemic control, the macrovascular complications do not respond consistently to the hyperglycemia treatment. Within the mechanisms of the macrovascular disease in DM it is included the insulin resistance and characteristic diabetic atherogenic dyslipidemia composed by high plasmatic levels of triglycerides, low levels of high density lipoproteins, and high concentration of small land oxidized low-density lipoprotein. Triglyceride-rich lipoprotein are important components of the atheroma plaque, and their influence on its stability is significant. So this work intent to discuss the role of the triglycerides on the macrovascular complications of the DM in order to better understand their participation in the atherogenic process, showing the relation with the insulin resistance, the diet, and presenting new perspectives about pharmacological strategies to prevent and treat the hypertriglyceridemia in DM.

Key words: Dyslipidemia, type 2 diabetes, atherosclerosis

INTRODUÇÃO

Apesar do desenvolvimento de diversas estratégias terapêuticas para o controle de riscos cardiovasculares, como dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica, as doenças vasculares ainda representam a principal causa de morte e invalidez em pacientes diabéticos[1,2,3] As complicações vasculares do Diabetes melito (DM) são clinicamente divididas em microvasculares e macrovasculares. As complicações microvasculares, geralmente, promovem retinopatia e nefropatia, que podem

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

evoluir para perda irreversível da visão e da função renal[4]. Por sua vez, as manifestações macrovasculares incluem a aterosclerose e a calcificação medial, que vêm apresentando crescimento epidêmico na forma de doenças coronarianas, cerebrovasculares e doença vascular periférica[1,5]. Estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro (Brasil) encontrou uma frequência de cerca de 44% de doença arterial coronariana em pacientes com Diabetes melito tipo 2 (DM2)[6].

Enquanto as complicações microvasculares mostram importante regressão em reposta a um controle glicêmico intensivo, as complicações macrovasculares não respondem consistentemente ao tratamento da hiperglicemia[7,8].

Dentre os mecanismos associados às complicações macrovasculares no DM estão a resistência à insulina e a dislipidemia aterogênica característica da doença composta por elevada concentração plasmática de triglicerídeos (TG), baixo conteúdo de lipoproteína de alta densidade (HDL) e alta concentração de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequenas e densas, compatíveis com modificações oxidativas[9,10,11]. No entanto, estudos populacionais, como o *Paris Prospective Study* demonstraram que o aumento de TG foi o mais importante preditor de mortalidade coronariana em pacientes com DM2[12].

Portanto, o objetivo deste estudo é mostrar o estado da arte sobre o papel dos TG no processo aterogênico em pacientes com DM2, com ênfase nas variáveis insulínicas, nutricionais e farmacológicas.

Aterosclerose no DM2 – A Resistência à Insulina

A resistência à insulina (RI) é a mais importante manifestação metabólica do DM2. O desenvolvimento da RI é acompanhado por hiperinsulinemia necessária para compensar a diminuição da ação do hormônio e manter a tolerância à glicose próxima ao normal[13]. Apesar da hiperinsulinemia compensatória prevenir quadros exacerbados de hiperglicemia, retardando assim o desenvolvimento ou as manifestações clínicas do DM2, ela é responsável por aumentar a concentração plasmática de TG, diminuir o colesterol associado à HDL (HDL-C) e promover hipertensão essencial[14].

As principais vias de sinalização ativadas pela insulina em suas células alvo incluem a via da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e a via da proteína cinase ativada por mitógenos (MAPK). A ativação da PI3K pelo substrato do receptor de insulina (IRS) leva à ativação da proteína cinasedepedente de fosfatidilinositol-3 1 (PDK1) e da proteína cinase B também conhecida como Aktcinase (Akt), sendo a via da PI3K-Akt responsável por muitos dos efeitos metabólicos da insulina. No músculo esquelético e no tecido adiposo a Akt estimula a translocação do transportador de glicose GLUT4 para a superfície das células, promovendo, dessa forma, aumento da captação de glicose[15]. Nas células do endotélio vascular a Akt ativa a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e promove vasodilatação e aumento de fluxo sanguíneo, efeitos que podem auxiliar na regulação da homeostase metabólica e hemodinâmica da glicose[16] (Figura 1).

Nas células endoteliais vasculares, a via da MAPK medeia a produção de endotelina-1 (ET-1), promovendo vasoconstricção, além de aumentar a expressão de moléculas de adesão das células vasculares, como a proteína de adesão das células vasculares 1 (VCAM-1), e da E-selectina, levando a uma maior interação entre leucócitos e células endoteliais, e efeitos sobre o crescimento e mitogênese das células musculares lisas vasculares[17] (Figura 1).

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

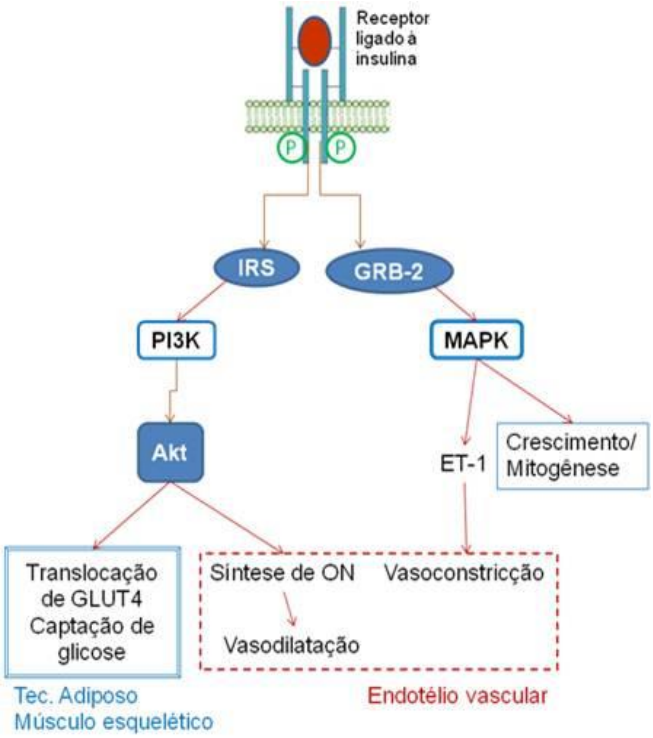

Figura 1. Representação esquemática das principais vias de sinalização da insulina após ligação ao seu receptor. A via da PI3K regula a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática e aumenta a captação de glicose em tecido adiposo, no músculo esquelético, enquanto nas células endoteliais vasculares estimula produção de óxido nítrico (ON) e promove vasodilatação. Já a via da MAPK regula crescimento e mitogênese e controla a secreção de ET-1 nas células endoteliais vasculares, promovendo vasoconstricção.

Na resistência à insulina a via da PI3K-Akt é diminuída, enquanto a via da MAPK permanece relativamente inalterada, o que promove alterações no balanço entre essas vias. O comprometimento da via da PI3K-Akt leva à redução da produção de óxido nítrico (ON) endotelial que resulta em disfunção endotelial, além da redução da translocação de GLUT4, o que resulta na diminuição de captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo. Por outro lado, a manutenção da atividade da via da MAPK garante a síntese de ET-1, a expressão de moléculas de adesão vasculares e o estímulo mitogênico sobre as células musculares lisas vasculares (Figura 2). Tais alterações vasculares traduzem a predisposição aterogênica promovida pela resistência à insulina[18,19].

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

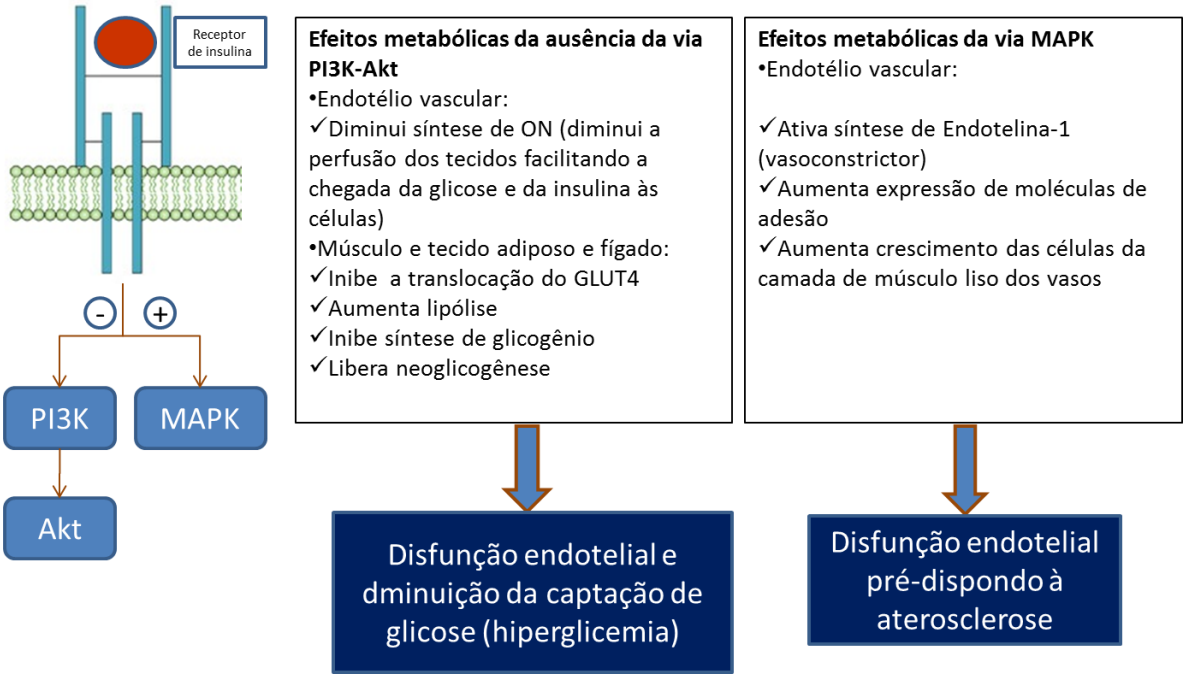

Figura 2- Resumo sobre principais efeitos metabólicos relacionados à aterosclerose em resposta à resistência à insulina. ON – óxido nítrico.

A disposição de glicose para os tecidos depende, dentre outros fatores, da síntese de ON estimulada pela insulina nas células endoteliais vasculares. O aumento de ON promove recrutamento capilar e vasodilatação no músculo esquelético que resulta em aumento de fluxo sanguíneo e consequente maior disponibilidade de glicose para o tecido[20]. De fato, evidências indicam que o recrutamento capilar por ON e o aumento do fluxo sanguíneo estimulados pela insulina representam cerca de 40% da disponibilidade de glicose mediada pelo hormônio[21].

Dessa forma, pode-se observar que o comprometimento da sinalização da insulina afeta não só o uso metabólico da glicose, mas também a disponibilidade do açúcar aos tecidos periféricos, por meio de alterações no tônus vascular e no fluxo sanguíneo. Portanto, pode-se inferir que a hiperglicemia e outras condições, que contribuam para a resistência à insulina, podem também afetar a função vascular e contribuir para o risco de doença cardiovascular (DCV).

Hipertrigliceridemia e Aterogênese no DM2

A RI também promove dislipidemia aterogênica[22]. Normalmente, a insulina suprime a lipólise no tecido adiposo, portanto, na RI há aumento de lipólise que resulta em maior liberação de ácidos graxos livres (AGL) na circulação. No fígado os AGL servem como substratos para síntese de TG. Os AGL também aumentam a produção de ApoB, a principal classe de lipoproteína das partículas de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), resultando em aumento da produção dessa partícula. A resposta normal à insulina também inclui a degradação de ApoB pela via da PI3K. Por isso, na RI observa-se o aumento na produção de VLDL e demais partículas ricas em ApoB (lipoproteína de densidade intermediária – IDL). Além disso, a insulina ainda regula a atividade da enzima lípase lipoprotéica, principal mediadora da metabolização da VLDL[23]. Portanto, a hipertrigliceridemia na RI é resultado tanto do aumento de síntese de VLDL, quanto da diminuição de seu *clearance*.

Normalmente, a VLDL é metabolizada a lipoproteínas remanescentes e em pequenas e densas moléculas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ambas com capacidade aterogênica[24]. Os TG na VLDL são transferidos para a HDL pela proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) em troca de ésteres de colesterol, resultando em moléculas de HDL ricas em TG e VLDL ricas em ésteres de colesterol. A HDL rica em TG é avidamente metabolizada pela lipase hepática, e rapidamente retirada da circulação diminuindo, assim, a disponibilidade HDL circulante para participar do transporte reverso de colesterol. Portanto, quanto maior a

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

concentração de VLDL rica em TG menor será a de HDL circulante. Além disso, na RI há diminuição da síntese de ApoAI, a principal lipoproteína da HDL, o que leva a diminuição da síntese de HDL[25].

Adicionalmente ao efeito da RI sobre os estoques orgânicos de lipídeos e metabolismo de lipoproteínas, outra característica metabólica importante em pacientes com DM2 é uma intensa e contínua elevação pós-prandial de TG plasmáticos com subsequente enriquecimento de lipoproteínas com TG[3,24].

Estudo de Luz et al.[26] em população masculina brasileira com doença coronariana demonstrou que a elevada relação TG/HDL foi o mais poderoso fator de predição de doença cardíaca coronariana extensiva quando comparado a qualquer outro marcador lipídico avaliado. Em outro estudo, os pesquisadores investigaram quais marcadores lipídicos se associariam melhor à RI, avaliada pelo índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*)[27]. Os resultados mostraram que a relação TG/HDL-C apresentou melhor habilidade em identificar RI, representando, segundo os autores, um instrumento alternativo e de fácil acesso para a avaliação da RI na prática clínica.

A hipertrigliceridemia estimula a atividade enzimática da CETP que facilita a transferência de TG das lipoproteínas ricas em TG para a HDL, como já citado, mas também para a, LDL em troca de éteres de colesterol. A HDL rica em TG sofre mais catabolismo, consequentemente essas partículas terão meia vida plasmática mais curta. A LDL rica em TG sofrerá hidrólise pela lipase lipoproteica e/ou lipase hepática, tornando-se uma partícula de menor tamanho[28].

Lipoproteínas ricas em TG contribuem diretamente para o volume e estabilidade das placas de ateroma tanto em jejum quanto no estado pós-prandial[29,30]. Essas lipoproteínas podem migrar para o espaço subendotelial e interferir na atividade das células envolvidas no processo aterosclerótico como macrófagos, células endoteliais e células do músculo liso. Nestas últimas, as lipoproteínas ricas em TG induzem a proliferação e aumentam a atividade vaso-espasmódica, além de induzir expressão de quimiotáticos de monócitos[31,32].

Lipoproteínas ricas em TG no DM2

Pacientes com DM2 são, normalmente, caracterizados por glicemia e lipemia pós-prandiais alteradas mesmo que os valores de jejum sejam normais. Lipemia pós-prandial (LPP) pode ser definida como a extensão e duração do aumento de TG plasmático após uma refeição com quantidade padrão de gordura (25-30% do valor calórico total), atingindo picos em cerca de 4h em sujeitos saudáveis e chegando a 12h em DM2[3,25]. As lipoproteínas ricas em TG são heterogêneas em seu conteúdo lipídico, tamanho e composição proteica. Os quilomícrons são derivados do intestino e possuem em sua molécula a apoproteína B-48 (ApoB-48), enquanto a VLDL de síntese hepática é composta pela ApoB-100[9]. Tal composição de apoproteínas contribui para a resposta da LPP em DM2.

O efeito da resistência à insulina (RI) sobre o aumento de VLDL já é bem estabelecido e já foi citado anteriormente no texto, contudo, novos dados sugerem que o intestino também pode ser regulado pela insulina no que tange a síntese e secreção de quilomícrons[33,34]. Em sujeitos saudáveis a infusão aguda de insulina inibiu a síntese de ApoB-48 no enterócito e a hipersinsulinemia pós-prandial foi capaz de retardar o acúmulo de quilomícrons plasmático[32]. Portanto, pode-se esperar que na RI a resposta intestinal à insulina também esteja comprometida. Estudos com hamster Syrian Golden, um modelo animal de resistência à insulina, mostraram que nos enterócitos desses animais há inibição da via PI3K de resposta à insulina enquanto a via da MAPK está mantida e observa-se produção aumentada de ApoB-48 nesse modelo de RI[35,36]. 5o entanto, os estudos ainda são insuficientes para afirmar que os enterócitos respondem à RI da mesma forma e magnitude que o fígado em humanos.

Estudos mostram que em DM2 a ligação da lipoproteína lipase (LPL) às lipoproteínas ricas em TG chega a ser até 35% menor do que em sujeitos saudáveis[37]. A LPL é uma enzima lipolítica homodimérica que hidrolisa TG das lipoproteínas liberando ácidos graxos não estereficados para utilização ou estoque celular, está presente na parede vascular de capilares, músculo e tecido adiposo[38-40]. Também está envolvida no *clearance* de lipoproteínas por meio da ligação de lipoproteína remanescente (RLP), uma molécula derivada da clivagem de quilomícrons ou VLDL e, nesse caso, rica em TG[41], aos receptores de LDL e à proteína relacionada ao receptor de LDL. Como

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

também é expressa em macrófagos, a LPL também participa da placa ateromatosa por promover retenção de LDL na matriz subendotelial[42,43]. Devido a sua importante participação no metabolismo e perfil lipídico plasmático, a LPL torna-se um importante alvo de estudo na dislipidemia diabética. Estudo recente demonstrou a relação entre polimorfismos da LPL e a prevalência de doença cardíaca isquêmica em pacientes com DM2[44].

A diminuição da atividade da LPL e outros fatores que levam ao aumento da LPP com lipoproteínas ricas em TG e do tempo em que estas permanecem no plasma, modificam as propriedades tanto da LDL como da HDL, promovendo preponderância de subclasses de moléculas com perfis mais aterogênicos. März et al.[45] mostraram que em DM a presença de LDLs ricas em TG (LDL-TG) aumentam enquanto LDLs ricas em colesterol (LDL-C) diminuem e que a LDL-TG é um fator de risco independente para doença cardiovascular. O mesmo estudo ainda mostrou que concentrações plasmáticas elevadas de LDL-TG apresentam relação positiva com marcadores de inflamação sistêmica característica de síndrome metabólica e DM2 e também com moléculas de adesão vasculares, podendo, portanto, participar do processo de disfunção endotelial.

Alimentação e Lipemia pós-prandial no DM2

Estudos recentes, tanto transversais quanto prospectivos, sobre padrões alimentares têm demonstrado que o consumo habitual da dieta "ocidental", caracterizada por uma ingestão elevada de carnes vermelhas, produtos lácteos integrais, bebidas adocicadas, e sobremesas, está diretamente relacionado ao risco de desenvolver obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes[45]. Enquanto isso, um maior consumo de frutas e vegetais tem sido associado a menor prevalência de síndrome metabólica[47].

Vale ainda salientar que esse padrão alimentar ocidentalizado, rico em gorduras saturadas e conservantes químicos, favorece o desenvolvimento da hipertensão arterial, pois a maioria destes alimentos é rica em sódio, principalmente os *fastfoods*, que estão sendo consumidos cada vez em maior quantidade, influenciados pelo estilo de vida típico dos grandes centros urbanos, no qual as pessoas têm pouco tempo para preparar e realizar suas refeições[48].

Vários estudos demonstraram a ação de dietas ricas em gordura saturada (GS) no aumento da LDL-C e na diminuição de HDL-C[49,50], e uma correlação positiva entre dietas ricas em açúcares simples e grãos refinados e a RI[51]. Alta ingestão de GS também está associada ao desenvolvimento de esteatose hepática, uma manifestação metabólica comum na síndrome metabólica. O mecanismo por trás desse efeito inclui efeitos diretos da GS sobre o acúmulo de TG e diminuição da atividade antioxidante hepática, e indiretos por afetar a sensibilidade à insulina e o metabolismo pós-prandial de TG[52].

A lipemia pós-prandial depende diretamente da quantidade de gordura consumida na refeição, mas estudos mostram que a quantidade e qualidade de carboidratos consumidos também influenciam de forma significativa[53,54]. Tal influência foi demonstrada em sujeitos obesos resistentes à insulina, os quais receberam refeições com diferentes índices glicêmicos[42]. Os sujeitos que receberam alimentação com menor índice glicêmico, o qual induziu menor resposta glicêmica e insulinêmica, apresentaram valores mais baixos de lipemia pós-prandial tanto da VLDL quanto de quilomícrons comparado a quem recebeu refeição com fonte de glicose mais rapidamente disponível[55].

Além disso, a qualidade da gordura consumida na alimentação também pode interferir na capacidade aterogênica das lipoproteínas pós-prandiais. A composição de RLP formadas após alimentação rica em gordura saturada difere daquela rica em gordura insaturada. Homens de meia idade saudáveis randomizados para receber refeições mistas enriquecidas com ácidos graxos saturados (AGS), ou poli-insaturados (AGPI) ou monoinsaturados (AGMI), mostraram maior expressão de ApoE, apoproteína, presente nos quilomícrons e VLDL e envolvida no reconhecimento pelo receptor hepático para partículas remanescentes. Adicionalmente, os grupos que receberam AGMI apresentaram maior expressão de ApoB do que os que receberam AGS[56]. No entanto, em DM2 AGPI mostraram menor incremento de área sob a curva para a resposta de AGL, e tanto AGPI como AGMI mostraram menor resposta glicêmica quando comparados ao consumo de AGS[57].

Comparando-se tipos específicos de ácidos graxos observou-se que em comparação com o ácido palmítico e o ácido linoleico, o ácido oleico ou o ácido eicosapentaenoico (EPA) e

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

docosahexaenoico (DHA) apresentam uma resposta insulínica modestamente menor em pacientes com DM2. EPA e DHA também tenderam a reduzir concentrações pós-prandiais de TG[58].

Estudo com pacientes com DM2 que receberam dietas ricas em AGS ou AGMI durante 3 semanas não encontrou alteração na sensibilidade à insulina entre os grupos, mas o grupo que recebeu AGMI apresentou antecipação do pico de quilomícrons e resposta significativamente menor de VLDL pós-prandial[59]. Essas alterações foram ainda acompanhadas por aumento da atividade da LPL no tecido adiposo subcutâneo em resposta à dieta rica em AGMI, tanto no jejum como no período pós-prandial.

A composição das lipoproteínas ricas em TG normalmente reflete a qualidade da gordura presente na dieta. Esse, portanto, representa um mecanismo pelo qual a alimentação interfere na formação e estabilidade da placa de ateroma. Estudo realizado em humanos saudáveis[60] alimentados com diferentes fontes dietéticas de gordura mostrou que os sujeitos que receberam alimentação enriquecida com manteiga mostraram mais instabilidade da placa devido ao aumento de proliferação e também aumento da expressão de citocinas inflamatórias de células do músculo liso da parede vascular. Já os que receberam uma mistura de óleo vegetal (rico em ácido linoleico) e óleo de peixe (rico em EPA e DHA) mostraram menores índices de proliferação celular, mas resultados similares ao grupo anterior quanto à produção de marcadores inflamatórios. Tal resultado provavelmente deve-se a uma maior proporção de ácidos graxos da família ômega seis (w6) do que de ômega três (w3) usada no estudo. É sabido que os ácidos graxos w3 promovem a produção de citocinas com menor poder inflamatório e suprimem proliferação de células endoteliais de forma isolada[61], portanto, tais resultados fortalecem a necessidade de recomendação de relação cada vez menor de w6:w3 na alimentação como fator de proteção anti-aterosclerótica.

Outro resultado interessante do estudo citado acima[60], diz respeito ao grupo que recebeu como fonte lipídica o óleo de oliva, importante fonte alimentar de ácido oleico. Nesse grupo os pesquisadores encontraram melhora da estabilidade da placa de ateroma devido à diminuição da taxa de proliferação de células musculares lisas da parede vascular e perfil genético menos aterogênico, inclusive com redução da síntese de marcadores inflamatórios.

Os resultados sobre os efeitos da alimentação na resposta lipídica pós-prandial mostram alguns pontos controversos o que leva a uma necessária reflexão sobre a melhor recomendação quanto à composição de gordura na alimentação e, certamente, ainda considerar a realidade metabólica do indivíduo. Provavelmente, estudos de nutrigenômica e nutrigenética em breve poderão esclarecer melhor a relação da alimentação com os determinantes da lipemia pós-prandial em diferentes situações.

Perspectivas farmacológicas

Abordagens ao tratamento e prevenção de eventos macrovasculares já vêm sendo revisadas em vários trabalhos[62-65], portanto aqui será apresentado somente alguns aspectos mais atuais sobre o que está em desenvolvimento nas pesquisas sobre novos medicamentos.

Duas classes de drogas estão atualmente no centro das atenções dos estudos sobre melhor controle e prevenção de dislipidemias, em especial em pacientes com DM2 devido ao alto risco cardiovascular característicos desses sujeitos. Trata-se de miméticos do hormônio tereoidiano e agonistas do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR).

Um recente estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado realizado por Landenson et al.[66] demonstrou efeito de um análogo do hormônio tireoidiano, o *eprotirome*, na melhora da dislipidemia previamente tratada com estatina. O *eprotirome* é um análogo do hormônio tiroidiano com dois grupamentos brometo que, quando comparado à triiodotironina, tem captação mínima em tecidos não hepáticos. Tem afinidade moderadamente alta pela isoforma □ do receptor de triiodotironina (TR), o qual medeia ações do hormônio tiroidiano que levam à diminuição de lipemias.

No estudo de Landenson et al.[66] o *eprotirome* foi capaz de diminuir concentrações de LDL-C, assim como de Apo-B e TG sem, no entanto, promover efeitos colaterais significativos no metabolismo ósseo, cardíaco ou na hipófise. Os autores ainda relatam ausência de tireotoxicidade e hipotireoidismo. Outro achado interessante desse estudo foi a redução dos níveis de HDL, provavelmente devido ao aumento

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

de *clearance* e/ou redução de síntese. No entanto, tal efeito não afetou negativamente o mecanismo de transporte reverso do colesterol nem o efeito ateroprotetor exercido pela droga. Apesar de estudos populacionais sugerirem relação inversa entre níveis de HDL e risco cardiovascular e de muitos estudos serem voltados para o desenvolvimento de estratégias que elevem as concentrações plasmáticas dessa molécula, o benefício de tais terapias ainda não está tão bem definido e o desenvolvimento de drogas efetivas ainda não foi alcançado[67-69].

A outra classe de medicamentos promissora que vem sendo estudada no tratamento de dislipidemias são os agonistas de PPARs. PPAR são receptores nucleares capazes de modular diretamente a transcrição de genes reguladores da sinalização da insulina e de lipoproteínas. Três isoformas de PPAR foram identificadas: PPARα, PPARβ/δ e PPARγ[69]

Tiazolidinedionas (TZD) conhecidas como sensibilizadores da ação de insulina são potentes ativadores do PPARγ, no entanto seu efeito sobre o metabolismo lipídico parece variar de acordo com o grau de atividade de PPARα e PPARγ. Por exemplo, a roziglitazona apresenta maior especificidade ao PPARγ do que a pioglitazona[71]. Um estudo de comparação cruzada entre rosiglitazona e pioglitazona mostrou efeitos similares das drogas no metabolismo glicêmico, mas enquanto pioglitazona foi capaz de diminuir a concentração de TG no estado pós-prandial, a rosiglitazona mostrou aumento de lipídios plasmáticos em jejum[72]. A possível resposta a essa divergência talvez resida nos diferentes PPARs envolvidos nas ações das drogas.

Apesar dos efeitos benéficos dos agonistas de PPAR citados sobre a melhora da resposta glicêmica em pacientes com DM2, tais drogas não se mostram eficientes em reduzir manifestações macrovasculares nesses pacientes. Agonismo de PPARα é também o mecanismo de ação dos medicamentos à base de fibratos, dos quais o fenofibrato mostra significativa ação na redução de TG e aumento de HDL. No entanto, dados populacionais sobre seus efeitos em diminuir significativamente o risco cardiovascular são conflitantes[56]. Além disso, a associação com estatinas, prática terapêutica para alcance de metas impostas por diretrizes, pode apresentar efeitos indesejáveis como a rabdomiólise[73] Estudo epidemiológico recente mostrou diminuição do *clearance* de creatinina e da taxa de filtração glomerular em diabéticos em uso de fenofibrato por período de 5 anos[74].

Agonistas do PPARα estimulam a oxidação lipídica, diminuem TG, aumentam HDL e têm atividade antiaterosclerótica[75]. Já os agonistas de PPAR estimulam a diferenciação de adipócitos, melhoram a sensibilidade à insulina, reduzem a hiperglicemia e mostram prevenção pleiotrópica experimental de aterosclerose[76]. Tais achados são de grande importância para o estudo de drogas que possam somar as ações do PPARα e PPARγ.

Mais de 50 novas drogas têm sido testadas desde a aprovação das tiazolidinedionas, embora nem todas tenham alcançado o mercado devido aos efeitos colaterais apresentados[77]. Dentre os agonistas PPARα-γ testados, o muraglitazar e o tesaglitazar alcançaram a fase III de ensaios clínicos antes de serem descontinuados[78]. Como esperado, seus efeitos foram mais eficazes do que agonistas de PPARγ tanto na melhora glicêmica quanto na homeostase lipídica. No entanto, ambos apresentaram importantes resultados adversos como aumento de creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular (tesaglitazar), e aumento do risco de eventos cardiovasculares (muraglitazar)[79]. Outros compostos tiveram seu estudo interrompido após mostrarem efeitos carcinogênicos em roedores[80].

Contudo, uma nova geração de agonista de PPARα-γ, como o aleglitazar, tem mostrado modificações favoráveis no perfil de HDL e TG, com aceitável perfil de segurança[79]. Nesse contexto, o saroglitazar, também agonista de PPARα-γ, aprovado para tratamento da dislipidemia diabética na Índia desde 2013, mostrou ação significante na redução de dislipidemia aterogência diabética e melhora significante do controle glicêmico com menos efeitos adversos se comparado aos fibratos e pioglitazonas[81,82]. Nos Estados Unidos da América, seu uso ainda não está liberado, somente os estudos clínicos de fase II foram autorizados. Entretanto, devido à ausência de estudos em larga escala e seguimentos multicêntricos, a eficácia clínica do saroglitazar ainda não está totalmente esclarecida até o momento.

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM2 é considerado um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, em especial devido a importantes comprometimentos macrovasculares com maior suscetibilidade à aterosclerose. Vários são os mecanismos associados a esse evento, incluindo a resistência à insulina e a hipertrigliceridemia, que se apresenta como importante fator patogênico. Apesar do avanço nos estudos moleculares e farmacológicos voltados à prevenção e tratamento dessas complicações, o controle dietético e farmacológico da RI e da hipertrigliceridemia ainda constituem um desafio para a ciência. A preocupação sobre o tema se exacerba ainda mais considerando a previsão da Organização Mundial de Saúde para o ano de 2030, quando haverá, aproximadamente, 11 milhões de diabéticos só no Brasil. As atuais pesquisas sobre o desenvolvimento de agonistas e dos receptores nucleares PPARα-γ e de análogos do hormônio tireoidiano com ações eficientes sobre a dislipidemia e melhor controle glicêmico no DM2, trazem perspectivas mais positivas para o acompanhamento clínico desses pacientes. No entanto, alguns anos de espera ainda são necessários para o completo conhecimento sobre tais compostos, especialmente no que tange à segurança, interações medicamentosas e com outros fatores ambientais como a alimentação.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

A autora declara não haver qualquer conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS

1. Agrawal RP, Ola V, Bishnoi P et al. Prevalence of micro and macrovascular complications and their risk factors in type-2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India. 2014;62(6):504-8. DOI: https://doi.org/10.1155/2014/201423

2. Beckman JA, Creager MA, Libby P, Diabetes and Atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002;287(19):2570-81. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2570

3. Anderson RA, Evans ML, Ellis GR et al. The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2001;154(54):475-83. DOI: https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00499-8

4. Schainberg A, Ribeiro-Oliveira Jr. A, Ribeiro JM. Is there a link between glucose levels and heart failure? An update. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54(5):488-97. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000500010

5. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Síndrome Metabólica, Resistência à Ação da Insulina e Doença Cardiovascular no Diabete Melito Tipo 1. Arq Bras Cardiol. 2010;94(1):134-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000100020

6. Bahia L, Gomes MG, Cruz PMC, Gonçalves MF. Coronary Artery Disease, Microalbuminuria and Lipid Profile in Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Arq Bras Cardiol. 1999;73(1):17-22. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1999000700002

7. Wu H, Xu M, Zou D, Han Q, Hu X. Intensive glycemic control and macrovascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med J. 2010;123(20):2908-13.

8. Tambascia M.O controle glicêmico estrito piora o risco cardiovascular no diabetes tipo 2? Rev Assoc Med Bras. 2008;54(1):1. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000100001

9. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. Diabetologia. 2003;46(6):733-49. DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-003-1111-y

10. Matikainen N, Taskinen MR. Postprandial Triglyceride-rich Lipoproteins in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. Future Lipidol. 2008;3(5):531-43. DOI: https://doi.org/10.2217/17460875.3.5.531

11. Habib SS, Aslam M, Shah SFA, Naveed AK. Lipoproteína (a) está Associada com Níveis Basais de Insulina em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1):28-33. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000700006

12. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the Paris Prospective Study. Diabetologia. 1989;32:300-4. DOI: https://doi.org/10.1007/BF00265546

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(1):595-607. DOI: https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595

14. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: Definition and dietary approaches to treatment. Ann Rev Nutr. 2005;25;391-406. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132155

15. Leney SE, Tavaré JM. The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. J Endocrinol. 2009;203:1-18). DOI: https://doi.org/10.1677/JOE-09-0037

16. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, et al. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. Mol Endocrinol. 2002;16(8):1931-42. DOI: https://doi.org/10.1210/me.2002-0074

17. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation. 2006;113:1888-1904. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213

18. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An Integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(3):685. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.06.001

19. Kim JA, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:889-99. DOI: https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000164044.42910.6b.

20. Sememkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. J Clin Invest. 2006;116:1813-22. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI29024

21. Ginsberg H. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000;106:453-8. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI10762

22. Dallinga-Thie GM, Jeffrey Kroon J, Jan Borén J, Chapman MJ. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Remnants: Targets for Therapy? Curr Cardiol Rep. 2016;18:67. DOI: https://doi.org/10.1007/s11886-016-0745-6

23. Rothenbacher D, Brenner H, Maiz W, Koeninh W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. Eur Heart J. 2005;6(2):1-7. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi340

24. DeMan FHA, Cabezas MC, Van Barlingen HHJJ, Erkelens DW, De Bruin TWA. Triglyceride-rich lipoproteins in NIDDM, post-prandial metabolism and relation to premature atherosclerosis. Eur J Clin Invest. 1996;26:89-108. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.114256.x

25. Plotnick GD, Correti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. J Am Med Assoc. 1997;278:1682-6. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550200058032

26. Luz PL, Favarato D, Faria-Neto Junior JR, Lemos P et al. High ratio of triglycerides to HDL cholesterol predicts extensive coronary disease. Clinics. 2008;64:427-32. DOI: https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000400003

27. Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Rosado GP et al. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionados à resistência à insulina. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(3):342-6. DOI: https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000300030

28. Rosenson RS, Pitt B. Triglycerides and cardiovascular events in ACS: the need for combined lipid-altering therapies. Nature Rev Cardiol. 2009;6:98-100. DOI: https://doi.org/10.1038/ncpcardio1435

29. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-Apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. Arterioscler Thromb. 1994;14:1767-74. DOI: https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.11.1767

30. Kawakami A, Tanaka A, Chiba T, et al. Remnant lipoprotein-induced smooth muscle cell proliferation involves epidermal growth factor receptor transactivation. Circulation. 2003;108:2679-88. DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093278.75565.87

31. Domoto K, Taniguchi T, Takaishi H, Takahashi T, Fujioka Y, Takahashi A et al. Chylomicron remnants induce monocyte chemoattractant protein-1 expression via p38 MAPK activation in vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis. 2003;171:193-200. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.08.016

32. Harbis A, Defoort C, Narbonne H et al. Acute hyperinsulinism modulates plasma apolipoprotein B-48 triglyceride-rich lipoproteins in healthy subjects during the postprandial period. Diabetes. 2001;50(2):462-9. DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2.462

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

33. Robertson MD, Parkes M, Warren BF et al. Mobilisation of enterocyte fat stores by oral glucose in humans. Gut. 2003;52(6):834-9. PMCID: PMC1773679. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.52.6.834

34. Lewis GF, Uffelman K, Naples M, Szeto L, Haidari M, Adeli K. Intestinal lipoprotein overproduction, a newly recognized component of insulin resistance, is ameliorated by the insulin sensitizer rosiglitazone: studies in the fructose-fed Syrian golden hamster. Endocrinology. 2005;146(1):247-55. DOI: https://doi.org/10.1210/en.2004-1143

35. Federico LM, Naples M, Taylor D, Adeli K. Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia: evidence for activation of protein tyrosine phosphatase-1B, extracellular signal-related kinase, and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster intestine. Diabetes. 2006;55(5):1316-26. DOI: https://doi.org/10.2337/db04-1084

36. Pruneta-Deloche V, Sassolas A, Dallinga-Thie GM, Berthezene F, Ponsin G, Moulin P: Alteration in lipoprotein lipase activity bound to triglyceride-rich lipoproteins in the postprandial state in Type 2 diabetes. J Lipid Res. 2004;45(5):859-65. DOI: https://doi.org/10.1194/jlr.M300435-JLR200

37. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res. 1998;28:613-28. DOI: http://www.jlr.org/content/28/6/613.long

38. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. New Engl J Med. 1989;323:1060-8. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM198904203201607

39. Murphy V, Julien P, Gagné C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. Pharmacol Ther. 1996;70:101-35. DOI: https://doi.org/10.1016/0163-7258(96)00005-8

40. Dobrian AD, Lazar V, Sinescu C, et al. Diabetic state induces lipid loading and altered expression and secretion of lipoprotein lipase in human monocyte-derived macrophages. Atherosclerosis. 2000;153:191-201. DOI: https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00398-1

41. Kim JY, Park JH, Jeong SW et al. High levels of remnant lipoprotein cholesterol is a risk factor for large artery atherosclerotic stroke. J Clin Neurol 2011;7:203-9. DOI: http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2011.7.4.203

42. Pentikäinen MO, Oksjoki R, Oorni R, et al. Lipoprotein lipase in the arterial wall. Linking LDL to the arterial extracellular matrix and much more. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:211-7. DOI: https://doi.org/10.1161/hq0102.101551

43. Socquard E, Durlach A, Clavel C et al. Association of HindIII and PvuII genetic polymorphisms of lipoprotein lipase with lipid metabolism and macrovascular events in type 2 diabetic patients. Diab Metab. 2006;32(3):262-9.

44. März W, Scharnagl H, Winkler K, et al. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease. the ludwigshafen risk and cardiovascular health study. Circulation. 2004;110(19):3068-74. DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146898.06923.80

45. Tardido AP, Falcão MC. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. Rev Bras Nutr Clin. 2006;21(2):117-24.

46. Lutsey PL, Steffen LM, StevensJ. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: The atherosclerosis risk in Communities study. Circulation. 2008;117:754-61. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716159

47. Mendonça CP, Anjos LA. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/ obesidade no Brasil. Cad Saúde Pública. 2004;20(3):698. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000300006

48. Sundram K, French MA, Clandinin MT. Exchanging partially hydrogenated fat for palmitic acid in the diet increases LDL-cholesterol and endogenous cholesterol synthesis in normocholesterolemic women. Eur J Nutr. 2003;42(4):188-94. DOI: https://doi.org/10.1007/s00394-003-0411-9

49. Bressan J, Hermsdorff HHM, Zulet MA, Martínez JA. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):572-81. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000500010

50. Isharwal S, Misra A, Wasir JS, Nigam P. Diet and insulin resistance: a review and Asian Indian perspective. Indian J Med Res. 2009;129:485-99.

51. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2003;37(4):909-16. DOI: https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50132

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

52. Coelho RCLA, Hermsdorff HHM, Gomide RS et al. Orange juice with a high-fat meal prolongs postprandial lipemia in apparently healthy overweight/obese women. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(3):263-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000229

53. Aslam M, Aggarwal S, Sharma KK et al. Postprandial hypertriglyceridemia predicts development of insulin resistance glucose intolerance and type 2 diabetes. PLoS ONE. 2016;11(1):e0145730. DOI: http://doi.org/10.1371/journal.pone.0145730

54. Harbis A, Perdreau S, Vincent-Baudry S et al. Glycemic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. Am. J Clin Nutr. 2004;80(4):896-902. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcn/80.4.896

55. Jackson KG, Wolstencroft EJ, Bateman PA, Yaqoob P, Williams CM. Apolipoprotein E enrichment of immuno-separated chylomicron and chylomicron remnants following saturated fatty acids. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006;16(6):405-17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.07.001

56. Jackson KG, Wolstencroft EJ, Bateman PA, Yaqoob P, Williams CM. Acute effects of meal fatty acids on postprandial NEFA, glucose and apo E response: implications for insulin sensitivity and lipoprotein regulation? Br J Nutr. 2005;93(5):693-700. DOI: https://doi.org/10.1079/BJN20051410

57. Shah M, Adams-Huet B, Brinkley L, Grundy SM, Garg A. Lipid, glycemic, and insulin responses to meals rich in saturated, cis-monounsaturated, and polyunsaturated (n-3 and n-6) fatty acids in subjects with Type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(12):2993-8. DOI: https://doi.org/10.2337/dc07-1026

58. Gabriele Riccardi, LutgardaBozzetto and Giovanni Annuzzi. Postprandial lipid metabolism. Scandinavian Journal of Food and Nutrition. 2006;50(S2):99-106. DOI: https://doi.org/10.1080/17482970601080539

59. Bermudez B, Lopez S, Pacheco YMP, Villar J, Muriana FJG, Hoheisel JD, Bauer A, Abia R. Influence of postprandial triglyceride-rich lipoproteins on lipid-mediated gene expression in smooth muscle cells of the human coronary artery. Cardiov Res. 2008;79:294-303. DOI: https://doi.org/10.1093/cvr/cvn082

60. Tsuji M, Murota SI, Morita I. Docosapentaenoic acid (22:5) suppressed tube-forming activity in endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor. Prostag Leukot Essent Fatty Acids. 2003;68:337-42. DOI: https://doi.org/10.1016/S0952-3278(03)00025-5

61. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. Circulation. 2003;108:1655-61. DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2

62. Alfonso JEF, Ariza IDS. Elevando el colesterol HDL: ¿Cuál es lamejor estratégia? Rev Assoc Med Bras. 2008;54(4):369-76. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000400025

63. Triches C, Schaan BA, Gross JL, Azevedo MJ. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(6):699-708. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000600002

64. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:883-903. DOI: https://doi.org/10.2147/VHRM.S11681

65. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, John D, Baxter JD, Angelin B. Use of the Thyroid Hormone Analogue Eprotirome in Statin-Treated Dyslipidemia. N Engl J Med. 2010;362:906-16. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905633

66. Tancevski I, Ritsch A, Eller P. Thyroid hormone analogues to treat dyslipidemia. Discussion Clin Lipidol. 2010;5(4):477-80. DOI: https://doi.org/10.2217/clp.10.40

67. Delitala AP, Delitala G, Sioni P, Fanciulli G. Thyroid hormone analogs for the treatment of dyslipidemia: past, present, and future. Curr Med Res Opin. 2017;33(11):1985-93. DOI: https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1330259

68. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. Circulation. 2010;121(3):366-74. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.875013

69. Lecarpentier Y, Claes V, H´ebert JL. PPARs, cardiovascular metabolism, and function: Near- or far-from-equilibrium pathways. PPAR Res. 2010(2010):ID783273. 10p. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2010/783273

70. Krishnaswami A, Ravi-Kumar S, Lewis JM. Thiazolidinediones: a 2010 perspective. Perm J.

ISSN 1984-6436/© 2017 - Publicado pela Universidade do Oeste Paulista.
Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

2010;14(3):64-72. DOI: https://doi.org/10.7812/TPP/09-052

71. Chappuis B, Braun M, Stettler C, Allemann S, Diem P, Lumb PJ, Wierzbicki AS, James R, Christ ER. Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized crossover study. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(5):392-9. DOI: https://doi.org/10.1002/dmrr.715

72. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, Pilote L, Genest J, Eisenberg MJ. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. Am J Med. 2009;122(10):962. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.03.030

73. Forsblom C, Hiukka A,Leinonen ES, Sundvall J, Groop PH,Taskinen MR. Effects of long-term fenofibrate treatment on markers of renal function in type 2 diabetes. The FIELD Helsinki substudy. Diabetes Care. 2010;33(2):215-20. DOI: https://doi.org/10.2337/dc09-0621

74. Xavier HT. Associação de medicamentos: estatinas e fibratos. Arq Bras Cardiol. 2005;85(Suplemento V):34-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005002400009

75. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. Diabetes. 2005;54:2460-70. DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2460

76. Balakumar P, Rose M, Ganti S, Krishan P, Singh M. PPAR dual agonists: are they opening Pandora's box? Pharmacol Res. 2007;56:90-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.03.002

77. Charbonnel B. PPAR-α and PPAR-γ agonists for type 2 diabetes. Lancet. 2009;374(9684):96-8. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61040-0

78. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. JAMA. 2005;294:2581-6. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.294.20.joc50147

79. Rubenstrunk A, Hanf R, Hum D, Fruchart JC, Staels B. Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators. Biochim Biophys Acta. 2007;1771:1065-81. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2007.02.003

80. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-α/γ agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. Lancet. 2009;374:126-35. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60870-9

81. Majumder A and Chatterjee S. Diabetic Dyslipidemia - Role of Saroglitazar. Med Chem. 2014;4:10. DOI: http://dx.doi.org/10.4172/2161-0444.1000212

82. Joshi SR. Saroglitazar for the treatment of dyslipidemia in diabetic patients. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(4):597-606. DOI: https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1009894

Recebido para publicação em 19/09/2017
Revisado em 01/03/2018
Aceito em 22/03/2018

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).