

PAULO CÉSAR BAGLIONI

**MODIFICAÇÕES DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE
LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS EM JOVENS DO SEXO
MASCULINO FISICAMENTE EXERCITADOS**

**CAMPINAS
2008**

PAULO CÉSAR BAGLIONI

**MODIFICAÇÕES DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE
LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS EM JOVENS DO SEXO
MASCULINO FISICAMENTE EXERCITADOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. LÚCIA NASSI CASTILHO

**CAMPINAS
2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B146m Baglioni, Paulo César
Modificações da composição química de lipoproteínas plasmáticas
em jovens do sexo masculino fisicamente exercitados / Paulo César
Baglioni. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientador : Lúcia Nassi Castilho
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Exercícios físicos. 2. Lipoproteínas. 3. CETP. I. Castilho, Lúcia
Nassi. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

**Título em inglês: Modifications of the composition of plasma lipoproteins in
physically trained young male individuals**

Keywords: • Physical exercises

- Lipoproteins
- CETP

Titulação: Mestre em Ciências Médicas

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Banca examinadora:

Profa. Dra. Lúcia Nassi Castilho
Profa. Dra. Valéria Sutti Nunes
Profa. Dra. Eliana Cotta de Faria

Data da defesa: 26 - 08 - 2008

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Lúcia Nassi Castilho

Membros:

1. Profa. Dra. Lúcia Nassi Castilho –

Lúcia Castilho

2. Profa. Dra. Valéria Sutti Nunes –

Valéria Sutti Nunes

3. Profa. Dra. Eliana Cotta de Faria –

Eliana Cotta de Faria

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/08/2008

Trabalho realizado nos Laboratórios de Lípidos, do Núcleo da Medicina e Cirurgia Experimental, e de Bioquímica Clínica da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), e com auxílio financeiro do Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão (FAEPEX/UNICAMP).

DEDICATÓRIA

A DEUS, a quem devo somente agradecer todos os dias.

A Meire, minha esposa, pela ajuda, colaboração e apoio
incansáveis e ao Gustavo, meu filho, presente de Deus para a
minha vida.

Aos meus pais Oswaldo e Maria Helena, e aos meus irmãos
Flávio e Eduardo.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À minha orientadora, Prof^a Dra. Lúcia Nassi Castilho, a quem
devo ser grato pela oportunidade, atenção, colaboração,
paciência e sobretudo pela amizade.
Muito obrigado!

À Prof^a. Dra. Eliana Cotta de Faria; Prof^a. Dra. Helena Zerlotti Wolf Grotto e ao Prof. Dr. Carlos Emílio Levy pelas sugestões e críticas recebidas no exame de qualificação.

À Larissa Sayuri Kato, que sem dúvida alguma, foi a pessoa que mais me ajudou na concretização deste trabalho. Tamanha foi sua ajuda, que inexistem palavras que lhe possam agradecer merecidamente.

A todos os funcionários do Laboratório de Bioquímica Clínica e do setor de Coleta da Divisão de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas e do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Unicamp que, direta ou indiretamente, ajudaram na execução deste trabalho, em especial à Hilda Maria da Silva Honório e à Miriam Regina Danelon.

Aos voluntários que generosamente aceitaram participar deste estudo.

Ao Wilmar Azal Neto, aluno da Faculdade de Ciências Médicas, participante da equipe de futebol da AAAAL (Associação Acadêmica Atlética Adolfo Lutz) pela grande colaboração prestada no início da realização deste trabalho e na triagem dos voluntários.

Aos funcionários da Comissão de Pesquisa Estatística da FCM, e em especial, à Cleide pela assessoria estatística.

À Prof^a Dra. Edilma Maria Albuquerque de Vasconcelos de quem fui aluno da disciplina Bioquímica Clínica na Universidade Paulista – UNIP, e de quem recebi apoio e atenção quando manifestei o desejo de fazer pós-graduação.

Ao Diego de Oliveira Pinto pela preciosa ajuda e colaboração na execução do trabalho.

Às alunas Fernanda Dutra e Carla Nuñez pelas sugestões dadas no preparo do exame de qualificação.

Aos colegas da Merck Sharp & Dohme que me ajudaram servindo como voluntários ou indicando voluntários, em especial ao Eduardo Inforzato e ao Willian Freitas dos Santos.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Patologia Clínica em especial à Regina Coeli pela colaboração e atenção.

À Prof^a. Dra Marisa Passarelli do Laboratório de Lípidos da FMUSP e ao Rodrigo T. Iborra pelo fornecimento dos substratos e assessoria na determinação da atividade da enzima Paraoxonase.

Enfim, a todos amigos e colegas da FCM e funcionários do HC, que de alguma forma colaboraram para a execução deste trabalho, meu muito obrigado!

Tomai, Senhor, e recebei toda a minha liberdade e a minha memória também. O meu entendimento e toda a minha vontade, tudo o que tenho e possuo, Vós me destes com amor. Todos os dons que me destes com gratidão vos devolvo. Disponde deles, Senhor, segundo a vossa vontade. Dai-me somente Vosso amor e Vossa graça. Isso me basta, nada mais quero pedir.

Santo Ignácio de Loyola

Lista de Abreviaturas	xi
Lista de Tabelas	xiv
Resumo	xv
Abstract.....	xvi
1. INTRODUÇÃO GERAL	17
2. OBJETIVOS.....	32
I - CAPÍTULO.....	34
3. CONCLUSÕES.....	51
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCA1	ATP binding cassette transporter A1
ABCG1	ATP binding cassette transporter G1
Apo	Apolipoproteína
Apo A1	Apolipoproteína A1
Apo A2	Apolipoproteína A2
Apo B48	Apolipoproteína B48
Apo B	Apolipoproteína B100
Apo C1	Apolipoproteína C1
Apo C2	Apolipoproteína C2
Apo C3	Apolipoproteína C3
ARE	Arylesterase (Ariesterase)
BMI	Body mass index (Índice de massa corporal)
CE	Cholesteryl ester (Colesteril éster)
CETP	Cholesteryl ester transfer protein (Proteína de transferência de colesteril éster)
CHD	Coronary heart disease (Doença coronariana)
Chol	Cholesterol (Colesterol)
Col	Colesterol
CVD	Cardiovascular disease (Doença cardiovascular)
CT	Colesterol total
DBP	Diastolic blood pressure (Pressão arterial diastólica)

EDTA	Ethylene diamino tetracetic acid (Ácido etileno diamino tetraacético)
EROS	Espécies reativas de oxigênio
HDL	High density lipoprotein (Lipoproteína de densidade alta)
HDL-chol	High density lipoprotein cholesterol
HDL-col	Colesterol da Lipoproteína de densidade alta
HDL ₃	Lipoproteína de densidade alta – subfração 3
HR	Heart rate (Frequência cardíaca)
hsCRP	High sensitive C reactive protein (Proteína C reativa ultra sensível)
IDL	Intermediate density lipoprotein (Lipoproteína de densidade intermediária)
IMC	Índice de massa corpórea.
LCAT	Lecithin cholesterol acyl transferase (lecitina colesterol acil transferase)
LDL	Low density lipoprotein (Lipoproteína de densidade baixa)
LDL-chol	Low density lipoprotein cholesterol
LDL-col	Colesterol da lipoproteína de densidade baixa
LDLox	LDL oxidada
LDLR ₁	Receptor 1 da Lipoproteína de densidade baixa
Lp (a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoprotein lipase (lipoproteína lipase)
n	N amostral
NO	Nitric oxide (Óxido nítrico)
NS	Not significant (Não significante)
NT	Não-treinados
PCRus	Proteína C reativa ultra-sensível

oxLDL	Oxydized low density lipoprotein
PON1	Paraoxonase 1
PON2	Paraoxonase 2
PON3	Paraoxonase 3
RCT	Reverse cholesterol transport (Transporte reverso de colesterol)
RNS	Reactive nitrogen species (Espécies reativas de nitrogênio)
ROS	Reactive oxygen species (Espécies reativas de oxigênio)
SBP	Systolic blood pressure (Pressão arterial sistólica)
SRB1	Scavenger receptor type I
T	Treinados
TAG	Triacilglicerol (óis)
TC	Total cholesterol (Colesterol total)
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances (Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico)
UA	Uric acid (Ácido úrico)
VLDL	Very low density lipoprotein (Lipoproteína de densidade muito baixa)
VLDL-chol	Very low density lipoprotein cholesterol
VLDL-col	Colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa.
WC	Waist circumference (Circunferência da cintura)

Table 1: Clinical and anthropometric data (mean $\pm$ sd) and frequencies (%) of personal historical data in trained (T) and non-trained (NT) young male individuals.....	46
Table 2: Lipid and apolipoprotein profiles and CETP activity (mean $\pm$ sd) in trained (T) and non-trained (NT) young males individuals.....	47
Table 3: Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), paraoxonase activities (PON1), estimated LDL sizes (LDL-chol/ApoB and TAG/HDL-chol), oxidized LDL and uric acid (mean $\pm$ sd) in trained (T) and non-trained (NT) young males individuals.	48
Table 4: Total, ester and free cholesterol, triacylglycerol, phospholipids and protein in VLDL, LDL and HDL lipoproteins isolated by sequential ultracentrifugation in trained (T) and non-trained (NT) young males individuals (mean $\pm$ sd).....	49
Table 5: Total mass, cholesterol, triacylglycerols, phospholipids and protein in VLDL, LDL and HDL isolated lipoproteins, expressed in percentage (mean $\pm$ sd), in trained (T) and non-trained (NT) in young males individuals	50

A atividade física regular está relacionada a um risco reduzido de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, possivelmente por promover alterações benéficas no perfil lipoprotéico. Porém, existem ainda algumas lacunas no atual conhecimento nesta área, como por exemplo, em qual idade este benefício se inicia e qual a quantidade e a intensidade de exercícios são necessárias. Neste estudo, foi avaliada a eficiência da atividade física regular em promover alterações em parâmetros bioquímicos associados ao risco de desenvolvimento de aterosclerose como a composição química de lipoproteínas, a concentração sérica de LDL oxidada, a estimativa do tamanho da LDL, a atividade da paraoxonase e da proteína de transferência de colesterol éster (CETP) em indivíduos jovens do sexo masculino, pareados por índice de massa corporal. Quarenta e três indivíduos treinados (T) (mínimo de três vezes por semana e sessões de 30 minutos) e 39 não-treinados (NT), de 18 a 25 anos, estudantes de graduação da Universidade Estadual de Campinas participaram deste estudo. O colesterol, triacilglicerol, glicose e ácido úrico séricos foram determinados por métodos enzimáticos colorimétricos. As apolipoproteínas A1, B100 e lipoproteína (a) foram mensuradas por método nefelométrico. A composição química das lipoproteínas, obtidas por ultracentrifugação, foi avaliada pela determinação da concentração do colesterol total, livre e éster, triacilglicerol, fosfolipídios e proteínas. O perfil apolipoprotéico foi similar entre os grupos, porém as concentrações de triacilglicerol (TAG) e do colesterol da VLDL foram significativamente menores nos indivíduos T. Também, a atividade da CETP, avaliada por ensaio exógeno radiométrico, foi estatisticamente menor no grupo T. Considerando a composição química das lipoproteínas obtidas por ultracentrifugação seqüencial em soro (jejum 12 horas), o colesterol total (TC), TAG e proteína das VLDL foram significativamente maiores nos NT. Os indivíduos jovens do sexo masculino treinados mostraram características anti-aterogênicas como TAG sérico diminuído, baixa secreção hepática de VLDL e LDL, tamanho aumentado da partícula de LDL e baixa atividade da CETP quando comparados aos não treinados, pareados por idade e índice de massa corpórea. Estes resultados destacam o impacto positivo dos exercícios na idade jovem, como um importante fator na prevenção de doenças cardiovasculares.

Palavras chaves: exercício físico; composição lipoprotéica; LDL oxidada; atividade da CETP; tamanho da LDL .

Regular physical activity is related to a reduced risk of cardiovascular disease possibly by improvement of the lipoprotein profile. But there are many deficiencies in the current knowledge in this area like at what age this benefit initiate, what is the amount and intensity of the exercises, among others. In this study we evaluated the efficiency of regular physical activity on improvement of biochemical risk factors associated to atherosclerosis development like lipoprotein composition, oxidized and estimated LDL size, the cholesteryl ester transfer protein (CETP) and Paraoxonase (PON) activities in young-body mass index matched males. Fourth-three trained (T) (at least three times a week and 30 minutes session) and 39 non-trained (NT) individuals 18-25 years selected from graduation students at the State University of Campinas participated in this study. Cholesterol, triacylglycerol (TAG), glucose and uric acid sera were determined by enzymatic colorimetric methods and apolipoproteins A1, B100 and lipoprotein (a) by nephelometric method. The chemical composition of lipoproteins was evaluated by total, free and esterified cholesterol, TAG, phospholipids and protein determinations. The apolipoprotein profile was similar between groups but TAG and VLDL-cholesterol concentrations were statistically significant lower in T individuals. Also, CETP activity, measured by radiometric exogenous assay, was statistically significant lower in T group. Considering the chemical composition of the isolated lipoproteins obtained by ultracentrifugation (12 hours fasted serum), the total cholesterol (TC), TAG and protein in VLDL particles were significantly higher in NT. Young healthy trained males showed anti-atherogenic characteristics like decreased serum TAG, lower hepatic secretion of VLDL and LDL, increased LDL particle sizes and lower CETP activity, when compared to aged-body mass index matched non trained individuals. These results highlight the positive impact of exercises at young ages, as an important preventive factor for cardiovascular diseases.

Key words: physical exercise; lipoprotein composition; oxidized LDL; CETP activity; LDL particle size.

1. INTRODUÇÃO GERAL

Os lipídios são moléculas hidrofóbicas insolúveis ou minimamente solúveis em água, porém, solúveis em solventes orgânicos. Os lipídios, constituintes de todas as membranas celulares, são responsáveis pela manutenção de sua integridade. As principais funções destes compostos são: armazenamento de energia, precursores de hormônios esteróides adrenais e gonadais, de ácidos biliares e de mensageiros intra e extracelulares (prostaglandinas), além de agirem como isolantes térmicos (Marzocco e Torres, 1999). Podem ser divididos em três classes de acordo com suas estruturas e funções: ácidos graxos, colesterol e lipídios complexos, que são os fosfolipídios e os triacilgliceróis (TAG) (Mahley et al., 2002).

Os ácidos graxos são fonte de energia prontamente disponível e variam em comprimento (número de átomos de carbono na cadeia) e posição da(s) dupla(s) ligação (ões). Nos tecidos, podem ser esterificados a outras moléculas orgânicas para formarem lipídios complexos. No sangue, podem ser transportados por lipoproteínas como lipídios complexos ou como ácidos graxos livres ligados à albumina (Mahley et al., 2002).

A molécula de colesterol é formada por quatro anéis de hidrocarbonetos com uma cadeia lateral de oito carbonos. O colesterol é o principal componente da membrana celular e tem um papel muito importante como precursor de hormônios esteróides e de ácidos biliares, os quais são sintetizados no fígado, armazenados na vesícula biliar e secretados na luz intestinal, participando no processo de absorção de gordura. No sangue, cerca de dois terços do colesterol está sob a forma esterificada (Mahley et al., 2002).

Os TAG são formados por três moléculas de ácidos graxos esterificados e uma molécula de glicerol, constituindo a principal forma de armazenamento de ácidos graxos no tecido adiposo. Quando estes são hidrolisados nos adipócitos ou

nas partículas de lipoproteínas, moléculas de ácidos graxos livres são liberadas para serem usadas como fonte de energia (Mahley et al., 2002).

Os fosfolipídios possuem ácidos graxos esterificados em dois dos três grupos hidroxilas da molécula de glicerol. O terceiro radical hidroxila está ligado a um grupamento fosfato (ácido fosfatídico). A combinação de regiões hidrofóbicas e hidrofílicas dos fosfolipídios os torna miscíveis na interface água-lipídios e fazem com que sejam importantes componentes de membranas assim como da superfície das lipoproteínas (Mahley et al., 2002).

O transporte de lipídios no organismo e sua solubilização no plasma são feitos pelas lipoproteínas plasmáticas que são compostas por um núcleo lipídico hidrofóbico de colesterol esterificado e triacilglicerol, e uma camada externa hidrofílica com predomínio de fosfolipídios, colesterol livre e proteínas (apolipoproteínas), que permitem sua ligação a receptores da superfície celular de tecidos específicos (Mahley et al., 2002). As lipoproteínas plasmáticas são classificadas com base em tamanho, composição química, características de flotação e mobilidade (Rifai et al., 1999). Desse modo, temos a seguinte classificação: Quilomícrons, Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (Very Low Density Lipoprotein - VLDL), Lipoproteínas de Baixa Densidade (Low Density Lipoprotein - LDL), Lipoproteínas de Densidade Intermediária (Intermediate Density Lipoprotein - IDL), Lipoproteínas de Alta Densidade (High Density Lipoprotein - HDL) e Lipoproteína (a) [Lp (a)].

Os quilomícrons são partículas grandes produzidas pela mucosa do intestino delgado, ricas em TAG de origem exógena (dietética), contendo aproximadamente 1 a 2% de proteína, principalmente as apolipoproteínas (Apo) A1,

A2, B48, C1, C2 e C3, aproximadamente 7% de colesterol e fosfolipídios (Rifai et al., 1999).

As VLDL são menores que os quilomícrons, compostas por 85-90% de lipídios e 10-15% de proteínas (principalmente apolipoproteínas B100, C1, C2 e C3) e são sintetizadas pelo fígado. O colesterol presente nesta lipoproteína pode ser originado por síntese “de novo” ou por reutilização do colesterol de LDL (Mahley et al., 2002).

As IDL estão presentes em baixas concentrações no plasma e são intermediárias em tamanho e composição entre VLDL e LDL. São partículas precursoras de LDL e representam produtos da metabolização das VLDL no plasma pela atuação das lipases (Mahley et al., 2002).

As LDL constituem mais de 50% das lipoproteínas plasmáticas, sendo muito menores que as partículas ricas em TAG (quilomícrons e VLDL). Apresentam em sua composição cerca de 35% de colesterol na forma esterificada, 10% de colesterol livre, 10% de TAG, 20% de fosfolipídios e 25% de proteínas (Apo B100) (Mahley et al., 2002). A maior parte da LDL é removida da circulação por meio de sua ligação aos receptores celulares, resultando em um complexo LDL-receptor, que é internalizado e degradado nos lisossomos hepáticos (endocitose) e o restante, pelos tecidos extra-hepáticos. O excesso de LDL na circulação é um dos fatores que contribui para a formação das placas de ateroma (Marshall, 1995).

As HDL são partículas pequenas constituídas por 50% de proteína (principalmente apo A1 e A2), 20% de colesterol e 30% de fosfolipídios. São sintetizadas no fígado ou a partir de componentes de superfície obtidos pela hidrólise das lipoproteínas ricas em TAG sob ação da lipase periférica (Bachorik et al., 1991) e atuam na remoção do colesterol dos tecidos para o fígado (Mahley et al., 2002).

A Lp (a) é uma lipoproteína muito semelhante em composição à LDL, apresentando em sua superfície uma proteína adicional, além da Apo B100, a Apo (a) (Berg, 1963). Os componentes dessa partícula são sintetizados no fígado. Segundo Stubbs et al. (1998), por diferentes mecanismos, a Lp (a) pode promover a aterogênese: estimular a proliferação de células musculares lisas; pode sofrer oxidação, sendo captada por receptores de varredura e competir com sítios de ligação do plasminogênio, o que lhe confere características trombogênicas.

Os lipídios da dieta são incorporados aos quilomícrons que são sintetizados nas células da mucosa intestinal e são liberados na linfa mesentérica e transportados via ducto torácico até a circulação sanguínea. Nos tecidos extra-hepáticos, os TAG são hidrolisados pela lipase lipoprotéica ancorada no endotélio vascular, fornecendo ácidos graxos e glicerol. Os remanescentes dos quilomícrons, então enriquecidos em colesterol, são retirados da circulação por meio de receptores hepáticos específicos que reconhecem a Apo B48. Essas partículas são, portanto, responsáveis pela distribuição de TAG aos tecidos extra-hepáticos e de colesterol, principalmente, ao fígado. Na situação pós-prandial, o fígado sintetiza ativamente TAG, que se somam àqueles provenientes dos quilomícrons. Os TAG e o colesterol que excedem as necessidades dos próprios hepatócitos são utilizados para a síntese das VLDL, que são exportadas. À medida que estas lipoproteínas circulam pelos capilares que irrigam os tecidos extra-hepáticos, os TAG destas são hidrolisados pela lipase lipoprotéica. Deste processo, resultam as IDL, enriquecidas em colesterol. Uma fração das IDL retorna ao fígado e o restante, após outro ciclo de remoção de TAG pelos tecidos periféricos, origina as LDL. As LDL são as lipoproteínas plasmáticas que apresentam o maior teor de colesterol, constituindo assim, o principal transportador de colesterol no sangue (Mahley et al., 2002).

As HDL atuam no sentido inverso ao das LDL, ou seja, efetuam a remoção de colesterol livre dos tecidos. Estas lipoproteínas ligam-se à superfície dos tecidos periféricos e o excesso de colesterol livre intracelular é translocado para a membrana plasmática pela interação com os receptores ABCA1 e ABCG1 ou por transporte facilitado pela interação com o receptor SRB1 e, em seguida, para o interior das HDL. Sob ação da enzima lecitina colesterol acil transferase (LCAT) o colesterol livre é convertido em colesterol éster, vindo a constituir as HDL maduras. As HDL podem transferir colesterol para outras lipoproteínas plasmáticas (VLDL e LDL, principalmente) através da ação da proteína de transferência de colesterol éster (CETP), recebendo TAG de LDL e VLDL (Tall, 1993). Estas lipoproteínas enriquecidas em colesterol são captadas pelo fígado por receptores específicos que reconhecem as apolipoproteínas B100 e E. Portanto, as HDL são responsáveis pelo transporte reverso de colesterol dos tecidos para o fígado, único órgão capaz de excretar essa substância (Marzzoco e Torres, 1999).

Uma das proteínas de grande importância presente nas HDL é a paraoxonase (PON). Esta proteína é polimórfica apresentando três fenótipos: PON1, PON2 e PON3 (Hong-Liang et al., 2003). Segundo Aviran e Rosenblat (2005) a PON1 apresenta atividade reduzida em pacientes portadores de doenças coronarianas. Outros estudos experimentais sugerem que a PON1 diminui o risco de doenças coronarianas, prevenindo a oxidação tanto da HDL quanto da LDL, sendo esta última lipoproteína envolvida diretamente no início do processo aterosclerótico (Mackness et al., 2002). A diminuição de lipoperóxidos nas lesões ateroscleróticas, bem como a redução deste efeito sobre a LDL oxidada, também é atribuída à atividade da PON1, sendo que esta última se dá por meio da diminuição da presença de fosfolipídios citotóxicos e pró-inflamatórios, da diminuição da captação de LDL

pelos macrófagos e da diminuição da migração de monócitos induzida pela LDL oxidada (Durrington et al., 2001).

A elevada concentração de colesterol plasmático representa um dos mais importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo a aterosclerose uma das mais importantes. Atualmente, define-se aterosclerose como o resultado da interação de múltiplos processos associados como hiperlipidemia, injúria do endotélio e resposta inflamatória que levam a um conjunto de modificações da camada íntima arterial, especialmente nas grandes artérias, consistindo de acúmulo local de lipídios em macrófagos acompanhado de modificações proliferativas na camada média (Schwartz et al., 1993). Outros fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose são: baixa concentração de HDL-colesterol, tabagismo, hipertensão, sexo masculino, diabetes mellitus, obesidade, estresse e falta de exercício físico (Goldstein e Brown, 1990). Na aterosclerose há redução do aporte sanguíneo arterial com conseqüente baixa de oxigenação e de oferta de nutrientes ao organismo. Além do coração, outros órgãos podem ser atingidos: cérebro, rins, olhos, sistema nervoso periférico, aorta e vasos periféricos (Pitas et al., 1998).

A lesão aterosclerótica incipiente é caracterizada pela migração de lipoproteínas de maior ou menor potencial aterogênico, como os remanescentes de VLDL e principalmente LDL e Lp (a), para a camada íntima das artérias. A entrada das LDL no espaço sub-endotelial, seguida de modificações químicas oxidativas nessas partículas, leva a uma captação preferencial por macrófagos, que se transformam em células espumosas. O acúmulo de células espumosas na íntima resulta na formação das estrias gordurosas que se convertem, gradualmente, em placas fibrosas por mecanismos similares aos da cicatrização. As placas fibrosas podem sofrer ruptura, seguidas de hemorragia e trombose, transformando-se na

lesão aterosclerótica complicada. A superfície da íntima pode ulcerar-se, trombosar-se e ocluir o vaso parcial ou totalmente (Mahley et al., 2002).

Nos últimos anos, nota-se crescente preocupação da população na prática de atividades físicas, definida por Caspersen et al. (1985) como qualquer movimento corporal, produzido pela musculatura esquelética, que resulta em gasto energético, tanto no âmbito recreativo quanto no profissional. Concomitantemente, aumentou o número de estudos científicos sobre o exercício físico e a confirmação dos inúmeros benefícios que este traz à saúde, como por exemplo, a redução do risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Kraus et al., 2002). Os efeitos dessa atividade, a intensidade e a periodicidade necessárias para cada indivíduo obter benefícios específicos e o papel fisiológico do exercício no metabolismo humano ainda não estão totalmente definidos. Entretanto, está provado que a atividade física regular reduz o risco de morbidade e mortalidade de diversas doenças crônicas, e que pessoas sedentárias estão mais sujeitas também às limitações funcionais no futuro (Blair et al., 1992).

Desde a década de 70, estudos demonstram que a atividade física eleva as concentrações séricas de HDL-col (Haskell, 1984; Wood e Haskell, 1979; Lehtonen e Viikari, 1978; Wood et al., 1977), e que este aumento estaria relacionado a um aumento na atividade da lipoproteína lipase e diminuição das concentrações séricas de TAG (Peltonen et al., 1981; Nikkilä et al., 1978). Já Hebert et al. (1984) e Thompson et al. (1991) mostraram que em humanos, o treinamento físico estava associado ao aumento das concentrações séricas do HDL-col por aumento no tempo de residência das Apo A1 e A2.

A interrupção na prática de atividade física, mesmo por indivíduos com alto preparo físico, também traz modificações para o perfil lipídico, conforme

demonstrado no trabalho de Petibois et al. (2004). O estudo comparativo entre remadores profissionais que continuaram a praticar além de 47 semanas de treinamento, com um grupo que interrompeu a atividade após as 47 semanas do estudo, mostrou que neste último grupo houve uma diminuição da concentração sérica de HDL-col, aumento de massa gordurosa, do índice de massa corpórea, da concentração sérica de LDL-col, da razão LDL-col/HDL-col, da apo B e dos TAG.

É extremamente interessante o fato de que não importa o tipo de atividade física realizada para se obter resultados positivos em relação aos parâmetros lipídicos: esporte profissional, esporte recreativo, exercícios planejados, afazeres domésticos ou cuidar do jardim. Os fatores essenciais são o gasto energético e a constância das atividades (Blair et al., 1992). É importante ser colocado que, após pesquisa com 111 indivíduos sedentários (classificados como obesos e leve ou moderadamente dislipidêmicos), Kraus et al., (2002) concluíram que quanto maior a periodicidade e quantidade de exercícios praticados na forma de “jogging” com passos moderados e periodicidade de 32 km/semana, melhores são os benefícios encontrados nos lipídios e lipoproteínas plasmáticas (diminuição da concentração das LDL, diminuição na concentração de LDL pequenas e densas e aumento de HDL-col), quando comparados a “jogging” ou caminhada de 17 km/semana. De modo similar, a prática diária de exercícios aeróbicos por mais de seis meses, foi responsável pela diminuição estatisticamente significativa nas concentrações séricas médias do colesterol total, LDL colesterol, TAG, apo B e razão colesterol total/HDL-col, em comparação a um grupo de indivíduos sedentários, sem alteração na concentração sérica de glicose (Gandapur et al., 2006). Por outro lado, a prática da atividade física através de um programa de treinamento de seis semanas, conduzido em um estudo com mulheres indianas boxeadoras, não foi suficiente para produzir uma melhora no perfil lipídico em termos da concentração de

TAG e da razão colesterol total/HDL-col, em valores estatisticamente significantes. Entretanto, para colesterol total, LDL-col e HDL-col a alteração obtida após 6 semanas de treinamento foi de aumento para todos estes parâmetros em relação aos iniciais, embora dentro do limite de normalidade, sendo que o aumento da concentração sérica do colesterol total foi atribuído à dieta rica em ácidos graxos poli-saturados ou gordura (Chatterjee et al., 2007).

A relação entre a Lp (a) e o exercício físico é aparentemente inexistente. A Lp (a) é considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares em concentrações séricas maiores que 30 mg/dL (Kostner et al., 1981). Além da Lp (a) estar sob forte influência genética, ela permanece relativamente constante no organismo e não parece ser alterada por fatores que sabidamente influenciam outras lipoproteínas (medicamentos, dietas, alterações no peso e atividade física) (Mackinnon et al., 1997). Intervenções com atividade física variando de 12 semanas a 4 anos mostram que a concentração de Lp (a) sérica não apresenta alteração em resposta ao exercício físico moderado, apesar da melhora no condicionamento (Mackinnon e Hubinger, 1999). De acordo com Superko (1995), a atividade física pode ter um efeito importante nas lipoproteínas plasmáticas e no metabolismo lipoprotéico: a concentração sérica dessas partículas é afetada pelo exercício, com exceção a da Lp (a), e alterações na atividade de determinadas proteínas que modulam o metabolismo lipídico, assim como de proteínas de transferência, como a CETP (proteína de transferência de colesterol éster), podem ajudar a explicar as mudanças metabólicas. Lippi et al. (2006) também não encontraram diferença estatisticamente significativa na concentração sérica de Lp (a) ao compararem o perfil lipídico de 60 indivíduos sedentários com o de esquiadores e ciclistas profissionais. Isto também confirma o fato de que a regulação da

concentração sérica da Lp (a) seja mais dependente da carga genética do que da influência da atividade física.

O estudo de Foger et al. (1994) com oito atletas do sexo masculino que executaram exercícios prolongados com bicicletas, mostrou que depois da primeira semana de atividade as concentrações plasmáticas de colesterol total, TAG, LDL-col, apo B e CETP estavam significativamente reduzidas após o exercício, quando comparadas aos valores medidos antes de sua prática. Thomas et al. (1985) obtiveram melhora na capacidade aeróbica, porém, não observaram alterações significativas nas concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL-col, apo A1, apo B e da enzima LCAT (lecitina colesterol acil transferase) quando submeteram, por onze semanas, jovens universitários a treinamento com dois tipos de corrida (com e sem intervalos). Gupta et al., (1993) observaram em atletas aumento de atividade da LCAT e de CETP, diminuição das concentrações séricas de LDL-col e apo B e também aumento na remoção de colesterol livre em cultura de fibroblastos destes indivíduos. No entanto, a concentração de HDL-col e apo A1 nos atletas foi semelhante à dos sedentários. Seip et al., (1993) observaram diminuição na concentração sérica de TAG, na massa de CETP e aumento na concentração de HDL-col em homens e mulheres normolipidêmicos após treinamento físico por um ano. O condicionamento aeróbico por nove meses, em um estudo conduzido apenas com indivíduos não-treinados que foram randomicamente separados em grupo controle (sedentários, inicialmente treinados mas, sem estímulo a um aumento na capacidade respiratória) e grupo treinado, foi capaz de promover uma redução estatisticamente significativa de $18,1 \pm 9,9\%$ na concentração sérica da apo B (principal componente de LDL e VLDL) no grupo treinado e no grupo controle esta redução foi de apenas $3,6 \pm 18,0\%$ (Ring-Dimitriou et al., 2007). García-Unzueta et al. (2003), através de um estudo comparativo envolvendo ciclistas e ex-ciclistas e seus

respectivos controles, demonstraram não haver alteração na concentração de HDL-col, porém, a concentração do LDL-col nos ciclistas ativos foi menor que a do grupo de ex-ciclistas e controles. Pihl et al. (2006) comparando um grupo de ex-atletas profissionais com um grupo de ex-atletas amadores, não detectaram alterações significativas nas concentrações séricas de HDL-col, LDL-col, TAG, glicose e proteína C reativa ultra-sensível (PCRus). Por outro lado, observaram concentrações séricas estatisticamente inferiores de colesterol total e de LDL oxidada no grupo de ex-atletas profissionais em relação aos amadores. Neste trabalho, a circunferência da cintura foi a característica antropométrica que apresentou correlação positiva e significativa com as concentrações séricas de PCRus, TAG, dienos conjugados e LDL oxidada. Um aumento de 12,5% na concentração de HDL-col foi verificado por Brites et al. (2004) ao compararem um grupo de esportistas (jogadores de futebol) com indivíduos sedentários. Já o trabalho desenvolvido por Petridou et al. (2005) com jovens atletas praticantes de exercício de resistência e sedentários que tinham como característica comum a mesma porcentagem de gordura corporal, não mostrou diferenças estatisticamente significativas na concentração sérica do colesterol total, TAG, HDL-col e LDL-col, considerando-se um intervalo de 7 dias entre as coletas. Outro interessante estudo mostrou que indivíduos fisicamente ativos (corredores) não apresentaram maiores concentrações de HDL em relação a indivíduos sedentários, mas um tempo maior de residência dessas partículas na circulação, ou seja, a meia-vida biológica da HDL nos indivíduos ativos foi de 6,2 dias e a dos inativos foi de 3,8 dias (Herbert et al., 1984).

Na literatura não somente constam trabalhos indicando os benefícios das atividades esportivas sobre o perfil lipídico de atletas, mas também em pacientes com doenças cardiovasculares já estabelecidas. Ziegler et al. (2006) verificaram redução significativa na susceptibilidade da LDL à oxidação, em pacientes portadores

de doenças coronarianas submetidos a exercícios aeróbicos duas vezes na semana, durante dois meses. Esta melhora foi independente de alterações no perfil lipídico e da concentração de LDL oxidada. Um estudo envolvendo pacientes portadores de diabetes melitus tipo 2, que foram submetidos a um programa de exercícios aeróbicos por 18 semanas, mostrou que a subfração HDL₃ exerceu ação antioxidante sobre a LDL, ao prolongar o lag time de oxidação e reduzir a geração de dienos conjugados, o que não ocorreu com os indivíduos também diabéticos, mas que não praticaram atividade física (grupo controle) (Iborra et al., 2008).

O papel exercido pelo ácido úrico no metabolismo lipídico ainda é bastante controverso, pois pode exercer atividade pró ou anti-oxidante dependendo de sua concentração plasmática (Lippi et al. 2008). Em concentrações adequadas exerce papel antioxidante, atuando como *scavenger* de radicais livres. Por outro lado, a hiperuricemia é considerada um fator de risco para a ocorrência de doenças arteriais coronarianas, pois é capaz de promover oxidação da LDL e pode facilitar a peroxidação lipídica (De Scheeder et al., 1991; Strazzulo et al., 2007).

Não somente a oxidação da LDL, que é motivo de destaque nas pesquisas científicas por estar diretamente associada ao processo aterosclerótico, mas também o tamanho desta partícula tem recebido atenção, pois partículas menores e mais densas são sabidamente mais aterogênicas (Krauss, 1991). Em um estudo comparativo entre homens treinados magros e homens sedentários magros e obesos, foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações séricas de LDL-col entre os grupos. No entanto, ao se analisar os diâmetros das partículas de LDL não foram encontradas diferenças entre os grupos indicando que, em homens na faixa de 30-45 anos, a prática de atividade física não está relacionada diretamente ao tamanho da LDL (O'Donovan et al., 2007).

Se, por um lado, têm sido descritos efeitos fisiológicos favoráveis proporcionados pelos exercícios físicos, por outro lado têm surgido questionamentos de que as práticas esportivas aumentam o consumo de oxigênio, o que desencadearia um aumento subsequente no estresse oxidativo (Banerjee et al., 2003; Strazzulo et al., 2007). Segundo Jong-Shyan et al. (2006) apenas os exercícios intensos e extenuantes conduziram a um aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) por monócitos induzidos pelas LDL oxidadas, em comparação com a prática de exercícios de intensidade leve e moderada. A causa provável do aumento de EROS foi relacionada a uma diminuição das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e glutathione redutase monocitárias.

No estudo comparativo conduzido por Brites et al. (2006), entre um grupo de tri-atletas (praticantes de natação, ciclismo e corrida) e um grupo de sedentários, onde se avaliou a capacidade antioxidante da HDL em relação à LDL, processo mediado pela paraoxonase, foi verificado que os indivíduos portadores do genótipo QR da paraoxonase, expressaram aumento da capacidade antioxidante da HDL em relação à LDL, em relação aos seus controles de mesmo genótipo. Tal manifestação poderia constituir uma resposta adaptativa ao aumento do estresse oxidativo.

Vários estudos feitos com animais de experimentação avaliando o papel do exercício físico no metabolismo lipídico, também mostram aumento não só na concentração sérica de HDL-col, como também no seu tempo de residência (Pels et al., 1991 von Duvillard et al., 2000) quando estes eram submetidos à dieta hipercolesterolêmica. Casquero (2005), trabalhando com camundongos transgênicos para o gene da CETP e *knock-out* para o receptor da LDL (CETP/LDLR1) que foram submetidos a exercícios físicos por seis semanas, também demonstrou aumento na concentração sérica de HDL-col e redução da atividade da CETP, quando comparados aos respectivos controles sedentários.

Thomas et al. (2003) mostraram que a atividade física em adultos tem um efeito favorável nas concentrações das lipoproteínas séricas. No entanto, informações relacionadas à população jovem ainda são muito inconsistentes, apesar das tendências serem semelhantes aos adultos. Desta forma, são sugeridas pelo autor a prevenção e intervenção numa faixa etária mais precoce, levando-se em consideração os vários fatores de risco para doenças cardiovasculares identificados por diversos estudos epidemiológicos que avaliam a população jovem (Boreham et al., 2001; Hubert et al., 1987; Murray e Lopez, 1996).

Considerando-se que em um estudo anterior conduzido com estudantes da UNICAMP (dados não publicados) a dislipidemia foi um achado freqüente, bem como a literatura envolvendo esta faixa etária no que tange ao perfil lipídico associado à prática de atividade física ser controversa, constituiu objetivo deste trabalho utilizar uma população jovem composta, em sua maioria por membros das equipes de futebol, futebol de salão e natação desta Universidade, comparando-os a indivíduos sedentários quanto aos parâmetros de perfil lipídico e do estresse oxidativo séricos (Anexos I, II, III).

2. OBJETIVOS

Avaliar os efeitos do exercício físico de moderada intensidade, em jovens do sexo masculino, sobre: a composição química das principais lipoproteínas plasmáticas, a atividade da CETP e de parâmetros relacionados ao estresse oxidativo como as concentrações séricas da LDL oxidada, das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e do ácido úrico além da atividade da paraoxonase e da estimativa do tamanho da LDL.

I - CAPÍTULO



Regular exercise in young males leads to decreased CETP activity

Journal:	<i>Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports</i>
Manuscript ID:	SJMSS-O-200-08
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	02-Jul-2008
Complete List of Authors:	Baglioni, Paulo; Unicamp, Clinical Pathology Neto, Wilmar; Unicamp, Clinical Pathology Kato, Larissa; Unicamp, Clinical Pathology Castilho, Lucia; Unicamp, Clinical Pathology
Keywords:	lipoprotein, oxidized LDL, CETP, physical exercises, lipid profile



ARTICLE

Regular aerobic moderate exercise in young males leads to a decrease in CETP activity and promotes VLDL and LDL favorable composition changes

P.C. Baglioni¹, W. A. Neto¹, L.S. Kato¹, L. N. Castilho¹.

ABSTRACT: Regular physical activity is related to a reduced risk of cardiovascular disease possibly by improvement of the lipoprotein profile. But there are many deficiencies in the current knowledge in this area like at what age this benefit initiate, what is the amount and intensity of the exercises, among others. In this study we evaluated the efficiency of regular physical activity on improvement of biochemical risk factors associated to atherosclerosis development like lipoprotein composition, oxidized and estimated LDL size, the cholesteryl ester transfer protein (CETP) and Paraoxonase (PON) activities in young-body mass index matched males. Fourty-three trained (T) (at least three times a week and 30 minutes session) and 39 non-trained (NT) individuals 18-25 years selected from graduation students at the State University of Campinas participated in this study. Cholesterol, triacylglycerol (TAG), glucose and uric acid sera were determined by enzymatic colorimetric methods and apolipoproteins A1, B100 and lipoprotein (a) by nephelometric method. The chemical composition of lipoproteins was evaluated by total, free and esterified cholesterol, TAG, phospholipids and protein determinations. The apolipoprotein profile was similar between groups but TAG and VLDL-cholesterol concentrations were statistically significant lower in T individuals. Also, CETP activity, measured by radiometric exogenous assay, was statistically significant lower in T group. Considering the chemical composition of the isolated lipoproteins obtained by ultracentrifugation (12 hours fasted serum), the total cholesterol (TC), TAG and protein in VLDL particles were significantly higher in NT. Young healthy trained males showed anti-atherogenic characteristics like decreased serum TAG, lower hepatic secretion of VLDL and LDL, increased LDL particle sizes and lower CETP activity, when compared to aged-body mass index matched non trained individuals. These results highlight the positive impact of exercises at young ages, as an important preventive factor for cardiovascular diseases.

Key words: physical exercise; lipoprotein composition; oxidized LDL; CETP activity; LDL particle size.

¹ ¹Department of Clinical Pathology, Faculty of Medical Sciences PO Box 6111 State University of Campinas – UNICAMP
ZIP Code 13083-970, Campinas, SP, Brazil.
Corresponding author: L. N. Castilho, PhD, Tel: +55 19 35219452 / Fax: +55 19 35219434
E-mail: nassi@fcm.unicamp.br

INTRODUCTION

The number of scientific studies regarding physical activity and their benefits on health has been increasing in the last years (Kraus et al., 2002). Within the major benefits is the improvement of the serum lipids and lipoprotein profiles such as total cholesterol, triacylglycerols, HDL-chol and LDL-chol (Herzberg, 2004). Kraus et al., (2002) in a prospective, randomized study involving 111 sedentary and overweight men and women and also Gandapur's et al., (2006) study about the effects of regular exercises on the lipid profile have demonstrated that physical activity leads to a decrease in LDL-chol, triacylglycerols and total cholesterol levels and, as well as an increase in HDL-chol. On other hand, Petibois et al., (2004) demonstrated that cessation of the physical activities brings atherogenic effects, such as: decrease of HDL-chol and an increase in LDL-chol, apo B, triacylglycerols and body fat mass.

Not only the lipid and lipoprotein analysis, but others associated risk factors for cardiovascular diseases (CVD), such as the level of circulating oxidized LDL (oxLDL) and its size are important parameters. According to Aldred (2007), it is already clearly documented the role of oxLDL in the development of several pathologies such as atherosclerosis, rheumatoid arthritis and diabetes. Pihl et al., (2006) found lower levels of the serum concentration of oxLDL and total cholesterol when a group of ex-professional athletes was compared with non-professional athletes. Iborra et al., (2008) demonstrated that type 2 diabetes patients that were submitted to an aerobic exercises program presented a superior antioxidant HDL capacity to LDL oxidation when compared with sedentary patients.

The remodeling of larger-to-smaller LDL particles by cholesterol ester transfer protein (CETP) activity is also very important as risk factor for CVD (Rizzo & Berneis, 2007). O'Donovan et al., (2007) shown a

decrease in LDL-chol levels, but not differences in the LDL particle sizes when comparing lean trained, lean sedentary and obese men, indicating that the physical activity is not directly related to particle size of this atherogenic lipoprotein.

The role of the protein cholesteryl ester transfer protein (CETP) has received much attention in the last years, since this role depending on the metabolic context can be pro or anti-atherogenic (Barter, 2000). Foger et al., (1994) showed that after the first week of the aerobic physical activity with bicycles the seric concentrations for total cholesterol, TAG, LDL-chol, Apo B and CETP were significantly reduced after exercises, when compared to the basal values before exercises. Gupta et al., (1993) observed in athletes an increase in LCAT and CETP activities, decrease in the seric concentrations of LDL-chol and Apo B and also an increase in the free cholesterol removal in fibroblasts culture. However, the HDL-chol and apo A1 concentrations in the athletes were similar to sedentaries. Seip et al. (1993) observed a decrease in concentration of TAG, in CETP mass and an increase in HDL-chol in normolipidemic men and women after one year of physical training.

Slentz et al., (2007) in a randomized, controlled study of exercises program of different intensity and amount categories involving sedentary and overweight subjects observed not only alterations regarding the lipid profile before and after training, but also changes in number and size of VLDL, LDL and HDL particles. Additionally, it was observed that after fourteen days of cessation of the moderate intensity exercises, the amount of VLDL-TAG was maintained lower than the basal results.

Considering the fact that physical activity can promote an increase of the oxygen intake, and consequently increase in the reactive oxygen species generation the evaluation of paraoxonase (PON1), an enzyme associated to HDL particle that

protects LDL against the oxidation process (Ng et al., 2005), was evaluated. Brites et al., (2006) shown that triathletes presenting QR genotype (that presents higher PON1 activity) shown an increased ability of HDL to inhibit LDL oxidation when compared with non-trained controls.

The effects of the physical exercises in young male individuals on biochemical factors associated to atherosclerosis development like lipoprotein composition, oxidized and estimated LDL size, CETP and PON activities were the aim of this study.

MATERIAL AND METHODS

This study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Medical Sciences (FCM) / UNICAMP and all volunteers signed the informed consent before their admission in the study. Eighty-two young male individuals, aged 18-25 years, previously selected by physical activity (according to criteria of Caspersen & Merrit, 1995) were separated in two groups: 39 inactive individuals, with no time for physical activities (non-trained - NT group) and 43 active, trained individuals (T group), having an moderate aerobic activity at least three times a week with sessions of thirty minutes. On average, seventy seven percent of T individuals expended five hours by week (distributed in 4 days/week) in two categories of sports activity (football, indoor football, swimming and/or tennis) and the remainder, 3.5 hours/week (3 days/week) in one activity (mainly, running, bodybuilding, martial arts or kung fu). As they were selected from football, indoor football, swimming or tennis students' team of FCM and Faculty of Physical Education/UNICAMP, the extension of period exercises was nine months.

The NT subjects were selected from students of FCM and others institutes. All volunteers never received lipid lowering or other drug treatment at least three months

before the period of the study. These subjects were clinically evaluated for the following parameters: weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC), minimum and maximum blood pressure, heart frequency and they also answered a query for familiar and personal historical data. The clinical and laboratory exclusion criteria included any established coronary heart disease (occurrence of myocardial infarctation and angina pectoris), presence of secondary causes of dyslipidemia such as: hepatic, renal and endocrine diseases) thyroid dysfunction, diabetes mellitus, glucose intolerance, nefrotic syndrome) or recent (less than three months) inflammatory diseases.

Blood analysis

A fasting (12 hours) venous blood was collected and serum was utilized for determinations of the biochemical parameters and also for sequential ultracentrifugation procedure after addition of 10% EDTA to serum.

The biochemical parameters, as total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-chol), triacylglycerol (TAG), glucose and uric acid were determined by enzymatic colorimetric methods in an automated system (Roche, Germany) and high sensitive C reactive protein (hsCRP) by a turbidimetric assay (Roche, Germany). The LDL-cholesterol (LDL-chol) and VLDL-cholesterol (VLDL-chol) were calculated by Friedwald's formula (only if TAG < 400mg/dL). The apolipoprotein A1 (Apo A1), B100 (Apo B) and lipoprotein "a" [Lp(a)] were measured by nephelometric methods (Dade-Behring, USA) and oxidized LDL (OxLDL) was measured by enzyme immunoassay (Mercodia Oxidized LDL ELISA, Sweden). The LDL particle size was estimated by LDL-chol/Apo B100 and TG/HDL-chol ratios according to Hirano et al., (2005) and Maruyama et al., (2003), respectively. The PON1 serum activity was determined using paraoxon (Mackness et al., 1991) and phenylacetate substrates

(Gan et al., 1991). The serum level of lipid peroxidation was measured by thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) according to Puhl et al. (1986).

The CETP activity was measured by radiometric exogenous assay described by Lagrost (1998). Briefly, the transfer rate of radiolabelled cholesteryl ester between a normal human pool of [^{14}C] cholesteryl ester-HDL and an unlabelled acceptor mixture of VLDL plus LDL was measured in the presence of volunteer's plasma, as CETP source. The results were expressed as a percentage of cholesteryl ester transference from HDL to Apo B-containing lipoproteins after 4 hours of incubation at 37°C.

The chemical composition of the lipoproteins LDL, VLDL and HDL was performed after their isolation by sequential ultracentrifugation with density adjustment by potassium bromide, according Havel et al., (1955). The components TC and TAG were determined by enzymatic colorimetric methods (Roche); free cholesterol and phospholipids were determined by commercial kit (Boehringer Mannheim, Germany and Wako, Japan, respectively); cholesteryl ester was calculated by the difference between total and free cholesterol and proteins according to Lowry et al., (1951).

STATISTICAL ANALYSIS

Chi-square or Fischer test were used to compare the proportions of the descriptive data of the groups, regarding the information given by the individual query. The non-parametric Mann-Whitney test was used to compare the biochemical and clinical data. Correlation analysis was performed by the Spearman test. To predict the CETP activity the stepwise multiple linear regression was used. The differences were considered significant when $p \leq 0.05$.

RESULTS

The clinical and anthropometric data of the subjects are reported in table 1. All data were similar between groups except for height. The groups were composed primary of whites (91% and 80%, respectively for T and NT). The frequency of alcohol use was occasional and equal in both groups as well as smoking (19 and 18%; 2 and 0% respectively for T and NT). Also the familiar histories of the first degree relatives frequencies of: coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, diabetes, hypertension and obesity were similar ($p > 0.05$), according to answered individual query. The lipid profiles and CETP activity are presented in table 2. The estimated cholesterol in VLDL particles, triacylglycerol serum levels and CETP activity were significantly higher in non-trained individuals.

The serum concentrations of glucose and high sensitive C reactive protein (hsCRP) were similar between groups: 74 ± 8 vs. 77 ± 7 mg/dL and 0.2 ± 0.3 vs. 0.2 ± 0.2 mg/L, respectively for T and NT groups. However, the serum uric acid level was significantly ($p = 0.0442$) higher in trained subjects.

The lipid peroxidation products measured in serum by evaluation of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), the PON1 activities (paraoxon and phenyl acetate substrates) and the concentration of oxidized LDL (oxLDL) were not statistically different in the groups (table 3). Only the TAG/HDL-chol ratio (table 3) that estimates the presence of small dense atherogenic LDL particles (> 2.0 according to Maruyama et al., 2003) was significantly higher in non-trained individuals indicating higher concentrations of this lipoprotein in circulation.

The table 4 shows, respectively, the chemical compositions of isolated VLDL, LDL and HDL, expressed in mg/dL of their main components. Statistically significant differences between T and NT in total

cholesterol, protein and triacylglycerols – VLDL and also in the content of triacylglycerol and phospholipids present in LDL were observed. The HDL composition was similar T and NT groups.

Significant differences between the groups were detected in total mass of VLDL, LDL and HDL, but no statistically differences were found between T and NT when the composition of lipoproteins is expressed as percentage of their main constituents (table 5).

Positive and statistically significant correlations (r , Spearman coefficient) were found between serum oxLDL and the total mass of VLDL particles in T ($r=0.56$). Positive and statistically significant correlations (r , Spearman coefficient) were found between serum oxLDL and VLDL-chol in T ($r=0.45$) and NT ($r=0.34$) groups. Also serum oxLDL correlates significantly with LDL-chol ($r=0.40$ and $r=0.43$ for T and NT, respectively) and with LDL protein ($r=0.39$ and $r=0.40$ for T and NT, respectively). Positive correlations were present between oxLDL and the estimated LDL size (TAG/HDL-chol) in both groups ($r=0.47$ for T and 0.43 for NT). Surprisingly in NT group a significantly positive correlation was found between serum TBARS and PON1 activity ($r=0.38$). The CETP activity, higher in NT group, was significantly correlated with LDL-chol ($r=0.31$), LDL-chol ester ($r=0.42$) and LDL-chol/Apo B100 ratio ($r=0.32$) in this group.

The multiple linear regression analysis for CETP activity demonstrated that LDL-chol was able to explain 41% of this activity in NT group and 28% in T group.

DISCUSSION

The importance of the physical activities and their role for the health has been discussed since the antiquity until our days (Conti et al., 2007). The benefits given by the exercises have been documented and associated with the prevention of several diseases as cardiovascular

diseases, diabetes, cancer, osteoporosis, and others (Warbuton et al., 2006).

In this study we evaluated the efficiency of regular aerobic physical activity on improvement of biochemical factors associated to atherosclerosis development like lipoprotein composition, oxidized and estimated LDL size, CETP and PON activities in young-body mass index matched males. Our groups were clinically homogeneous and no statistical significant differences were found in anthropometrical data (except for height), blood pressure, heart frequency and life style. The lipid and apolipoprotein profiles (TC, free cholesterol, HDL-chol, LDL-chol, Apo A1, Apo B and Lp(a)) were similar but serum TAG and estimated VLDL-chol were higher in non-trained individuals ($p < 0.05$). Lippi et al (2006) in a case-control study with young sedentary and highly trained subjects confirmed that elevated aerobic energy expenditure might be associated with a favorable stabilization of most traditional and emerging cardiovascular risk predictors. Differently, Petridou et al., (2005) noted that young athletes (age 18-26 years) and age-matched controls individuals with similar body fat mass did not present significant differences in their respective lipid profiles. Although we did not measure the body fat mass of our volunteers, the anthropometric measures showed no differences between the groups.

Wilmore (2001) in a meta-analysis described that age has little or no influence on blood pressure, TAG and HDL-chol in response to exercise training but older individuals tend to have a more unfavorable profile. In our study, involving young male individuals, we did not detect differences in HDL-chol, but the TAG concentration, higher in NT group, probably could become worse in the future. Kelley & Kelley et al., (2004) in a meta analysis of randomized controlled trials in which physical activity was walking, concluded that this activity promoted 5% decrease in LDL-chol and no statistically differences were achieved for TC, HDL-chol and TAG, although these alterations were in

the direction of health benefits. In more a recent meta-analysis involving children and adolescents, Kelley & Kelley (2007) found a statistically significant decrease in TAG (12%) and no statistically significant reduction for total cholesterol, HDL-chol and LDL-chol, similarly to our results.

Triacylglycerols in VLDL isolated particles was significantly higher in non-trained individuals when compared with active subjects. According to Slentz et al., (2007), twenty-four hours after the last session of aerobic physical exercises during a six month period (low-volume and moderate intensity) a 30% reduction in TAG-VLDL and VLDL size were obtained. The impact of the physical activities specifically on TAG concentration can be attributed to an increasing of the activity of the lipoprotein lipase in skeletal muscles and hepatic lipase (Slentz et al., 2007; Guedes & Gonçalves, 2007 and Jin et al., 2002). The enriched TAG, cholesterol and protein-VLDL found in NT group can be due to increased hepatic secretion of particle numbers or decreased uptake since the lipoproteins composition expressed by percentage was not different between T and NT (table 5).

The total, free, and esterified cholesterol in LDL and HDL lipoproteins were similar in the groups, but the TAG and phospholipids-LDL in trained subjects were significantly lower. Similar results were obtained by Houmard et al., (1994) and Sgouraki et al., (2004) that evaluated the chronic and acute effects of exercise training in sedentary and athlete individuals. Also Elosua et al., (2003) did not find statistically significant differences in LDL components comparing data before and after 16 weeks of aerobic training.

Low density lipoproteins comprise a group of different particle sizes, density and physicochemical composition, and it is known that small and dense LDL particles are considered more atherogenic (Austin, 1994). Houmard et al., (1994) observed that an increase in LDL particle diameter was significantly related to a reduction in fat

mass, plasma TAG concentration, LDL molecular weight and the basal glucose concentration, after 14 weeks of aerobic training. Increased physical exercises and loss of body weight may constitute the initial actions in order to modulate small and dense LDL (Rizzo & Berneis, 2007). In this way, LDL particle size, particularly the small dense LDL, should be considered in the context of physical exercise because it is highly susceptible to undergo oxidative damage. In our study, the estimated LDL particle sizes by TAG/HDL-chol ratio indicate that for non-trained individuals, small dense LDL particles were present. Beside this fact, this group showed higher TAG in VLDL, which is considered a substrate for lipoprotein lipase activity and size reduction of LDL particles (Rizzo & Berneis, 2007). Differently, Elosua et al., (2003) did not show statistical significant differences in LDL diameter between pre and post sixteen weeks of aerobic physical exercises in healthy sedentary young men and women. Halverstadt et al., (2007) reported that after a long term exercises program (24 weeks), older men and women present statistically significant decrease in small LDL particles concentration, but no differences in their diameters and also an increase in HDL particle size, an anti-atherogenic effect. Thus, the discussion considering the impact of the physical activity on the LDL particle size needs more study, since the effects (increasing, decreasing or no alteration) is related to the characteristics of the studied population and of the exercises program followed.

Part of the benefic effects proportioned by the physical exercises can be associated with changes in activities of important enzymes related to the lipoprotein metabolism like cholesteryl ester transfer protein (CETP), lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) and lipoprotein lipase (LPL) (Herzberg, 2004). CETP plays an important role in the reverse cholesterol transport (RCT) (Mahley et al., 2002) and also in the remodeling larger to smaller LDL particles. Plasma CETP activity is

decreased in response to aerobic exercise training in normolipidemic individuals (Seip et al., 1993) and in CETP transgenic mice (Casquero, 2005). Similarly, in our study, the CETP activity was significantly lower in T group and a positive correlation of CETP activity and the LDL/apo B ratio in NT individuals ($r = 0.32$; $p < 0.05$) was found, indicating that an increase in CETP activity could be related to the presence of small and dense LDL particles. However, no changes in CETP mass and activity were obtained in a study involving endurance trained male athletes and soccer players compared with their respective sedentary controls (Olchawa et al., 2004 and Brites et al., 2004). Vislocky et al., (2008) detected that alterations in LCAT and CETP activities were independent of diet intervention but CETP activity decrease 32% in trained group. According to Thompson et al., (2001) meta-analysis the acute effect of exercises on enzymes related to HDL metabolism is not yet established, since some studies reported increase in the CETP and LCAT activities and others reported decreases or no change.

Serum uric acid (UA) is an important intracellular free radical scavenger during metabolic stresses (Hellsten et al., 1997; Lippi et al., 2008) but hyperuricemia is considered a risk factor for coronary artery disease, promoting LDL oxidation (Lippi et al., 2008) and is associated with regular exercise. Our results demonstrated that physically trained group have significantly higher uric acid levels but both groups are under the maximum allowable limit (7.0 mg/dL) and have similar oxidized LDL concentrations. Similarly, Brites et al., (1999) found that soccer players present UA concentration 30% higher than a non trained group and Benitez et al., (2002) observed a significant increase in plasma hydrophilic substances with antioxidants capacity, such UA, ascorbic acid and bilirubin in individuals before and after a marathon race. Heavy physical activity is strongly associated with reactive oxygen (ROS) and nitrogen (RNS) species generation due to high oxygen

consumption (Banerjee et al., 2003). Nevertheless, ROS production induced by exercise of moderate intensity is considered a key factor for an adaptative process by the body (Aldred, 2007).

High sensitive C reactive protein (hsCRP) is considered an inflammatory marker of cardiovascular risk (Futerman & Lemberg, 2006). Strenuous physical

activity promotes its increase but chronic exercises can decrease circulating hsCRP and other markers of CVD (Wilund, 2007). In our study, the NT and T (regular activity by 3 days/week at least three years) groups have the hsCRP concentration above 3.0 mg/L (Pearson et al., 2003) but a positive and significant correlation was only achieved between CRP and oxLDL in NT group ($r = 0.34$, $p < 0.05$). Similar results were obtained by Pihl et al., (2006) in ex-athletes and their controls, but the oxLDL levels in sedentary controls were statistically higher.

The PON1 activities, measured by two substrates, were not statistically different between T and NT groups, as Roberts et al., (2006) and Brites et al., (2006) studies conducted in healthy subjects submitted to a chronic exercise. On the other hand, a slight reduction in PON1 activity has been reported in individuals after exercises (Tomas et al., 2002a) that is coincident with LDL lipid peroxides production (Tomas et al., 2002b). Genetic factors like PON1 polymorphisms can justify the differences in PON activities measured by different substrates (Brites et al., 2006). Surprisingly, a significant and positive correlation was found, in NT group, between serum TBARS and PON activity ($r = 0.38$, $p < 0.05$) but no differences in serum TBARS or oxLDL were found between groups. We speculated that in NT group this correlation can be due higher CETP activity that leads to high cholesterol ester concentration in LDL and VLDL particles that require a high PON1 activity.

Taken together, these results show that regular aerobic physical activity promotes an anti-atherogenic lipid profile

and acts positively in some biochemical markers of oxidative stress in young males.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial supported by Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão (FAEPEX/UNICAMP). The authors are grateful to Diego Oliveira Pinto and Hilda Maria da Silva Honório for their excellent technical assistance.

PERSPECTIVES

The importance of physical activities and their role for the health has been

discussed since the antiquity until our days (Conti et al., 2007). The improvements given by physical exercises on lipid profile has been studied and demonstrated by several studies (Kraus et al., 2002; Gandapur et al., 2006). We described here, that in homogeneous groups the practice of aerobic physical exercises was fundamental to provide an anti-atherogenic profile for trained group, such as: decreased seric concentration for TAG, increased LDL particle sizes and decrease of the CETP activity. These effects are substantially important to reinforce that physical activity impacts positively in the lipoprotein profile and should be encouraged since the youth.

REFERENCES

- Aldred S. Oxidative and nitrative changes seen in lipoproteins following exercise. *Atherosclerosis* 2007; 192:1-8.
- Austin MA. Small, dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24: 187-92.
- Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercises. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 307-12.
- Barter P. CETP and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2029-31.
- Benítez S, Sánchez-Quesada JL, Lucero L, Arcelus R, Ribas V, Jorba O, et al. Changes in low-density lipoprotein electronegativity and oxidizability after aerobic exercise are related to the increase in associated non-esterified fatty acids. *Atherosclerosis* 2002; 160: 223-32.
- Brites F, Verona J, De Geitere C, Fruchart, JC, Castro G, Wikinski R. Enhanced cholesterol efflux promotion in well-trained soccer players. *Metabolism* 2004; 53: 1262-7.
- Brites F, Zago V, Verona J, Muzzio ML, Wikinski R, Schreier L. HDL capacity to inhibit LDL oxidation in well-trained triathletes. *Life Sci* 2006; 78: 3074-81.
- Brites FD, Evelson PA, Christiansen MG, Nicol MF, Basilico MJ, Wikinski RW, et al. Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. *Clin Sci* 1999; 96: 381-85.
- Caspersen CJ, Merritt, RK. Physical activity trends among 26 states, 1986-1990. *Med Sci Sport Exerc* 1995; 27: 713-20.
- Casquero AC. Efeitos de hormônios sexuais masculinos sobre o metabolismo de lipoproteínas plasmáticas e expressão da CETP em camundongos geneticamente modificados sedentários e exercitados. [dissertation]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas, 2005.
- Conti AA, Macchi C, Molino Lova R, Conti A, Gensini GF. Relationship between physical activity and cardiovascular disease. *J Sports Med Phys Fitness* 2007; 47; 84-90.
- Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 2003; 167: 327-34.
- Foger B, Wohlfarter T, Ritsch A, Lechleitner M, Miller CH, Dienstl A, Patsch JR. Kinetics of lipids, apolipoproteins, and cholesteryl ester transfer protein in plasma after a bicycle marathon. *Metabolism* 1994; 43: 633-39.
- Futerman LG, Lemberg L. Regular physical exercise reduces cardiovascular risks. *Am J Crit Care* 2006; 15: 99-102.
- Gan KN, Smolen A, Eckerson, HW et al. Purification of paraoxonase/arylesterase: evidence for one esterase catalysing both activities. *Drug. Dispos.* 1991;19: 100-106

- Gandapur AS, Manan M, Nazir G, Uzma N, Chawla JA, Jadoon A, et al. Comparison of lipid profile and apoprotein in sedentary workers and those involved in regular exercise. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18: 16-20.
- Guedes DP, Gonçalves LAVV. Impacto da prática habitual de atividade física no perfil lipídico de adultos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 72-8.
- Gupta AK, Ross EA, Myers JN, Kashyap ML. Increased reverse cholesterol transport in athletes. *Metab* 1993; 42: 684-90.
- Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metab Clin Exp* 2007; 56: 444-50.
- Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoprotein in human serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 1345-53.
- Hellsten Y, Tullson PC, Richter EA, Bangsbo J. Oxidation of urate in human skeletal muscle during exercise. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 169-74.
- Herzberg GR. Aerobic exercise, lipoproteins, and cardiovascular disease: benefits and possible risks. *Can J Appl Physiol* 2004; 29: 800-7.
- Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 67-72.
- Houmard JA, Bruno NJ, Bruner RK, McCammon MR, Israel RG, Barakat HA. Effects of exercise training on the chemical composition of plasma LDL. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 325-30.
- Iborra RT, Ribeiro ICD, Neves MQTS, Charf AM, Lottenberg SA, Negrão CE, et al. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Med Sci Sports* 2008 [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1600-0838.2007.00748x.
- Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 174-78.
- Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* (2004); 38: 651-61.
- Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2007; 191: 447-53.
- Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-92.
- Lagrost L. Determination of the mass concentration and the activity of the plasma cholesteryl ester transfer protein (CETP). *Methods Mol Biol* 1998; 110: 231-41.
- Lippi G, Montagnana M, Franchin M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008; 392: 1-7.
- Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Montagnana M, Ballestrieri F, Guidi GC. Comparison of lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 322-26.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randal LRJ. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
- Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, Durrington PN. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86:193-9.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RVJr. Disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10 ed. USA, W.B. Saunders Co.; 2002. p.1642-92.
- Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of de LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 186-91.
- Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2005; 38: 153-63.

- O'Donovan G, McEneny J, Kearney EM, Owen A, Nevill AM, Woolf-May K, et al. LDL particle size in habitual exercisers, lean sedentary men and abdominally obese sedentary men. *Int J Sports Med* 2007; 28: 644-9.
- Olchawa B, Kingwell BA, Hoang A, Schneider L, Miyazaki O, Nestel P, et al. Physical fitness and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1087-91.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professional from Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-51.
- Petibois C, Cassaigne A, Gin H, Dél  ris G. Lipid profile disorders induced by long-term cessation for physical activity in previously highly endurance-trained subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3377-84.
- Petridou A, Larazidou D, Mougios V. Lipidemic profile of athletes and non-athletes with similar body fat. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005; 15: 425-32.
- Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obes* 2006; 30: 141-6.
- Puhl H, Waeg G, Esterbauer H. Methods to determine oxidation of low density lipoproteins. In: *Methods Enzymol*, 1986. v.233, p.433-41.
- Rizzo M, Berneis K. Who needs to care about small, dense low-density lipoproteins? *Int J Clin Pract* 2007; 61:1949-56.
- Roberts CK, Ng CJ, Hama Sy, Eliseo AJ, Barnard RJ. Effect of a diet and exercise intervention on inflammatory /ant-inflammatory properties. *J Appl Physiol* 2006;101: 1727-32.
- Seip RL, Moulin P, Cocke T, Tall A, Kohrt WM, Mankowitz K, et al. Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1359-67.
- Sgouraki E, Tsopanakis A, Kioussis A, Tsopanakis C. Acute effects of short duration maximal endurance exercise on lipid, phospholipid and lipoprotein levels. *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44: 444-50.
- Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, et al. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2007; 103: 432-42.
- Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelly D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S438-45.
- Tomas E, Zorzano A, Ruderman NB. Exercise and insulin signaling: a historical perspective. *J Appl Physiol* 2002b; 93: 765-72.
- Tomas M, Elosua R, Sent   M, Molina L, Vila J, Anglada R, et. al. Paraoxonase1-192 polymorphism modulates the effects of regular and acute exercise on paraoxonase 1 activity. *J Lipid Res* 2002a; 43: 713-20.
- Vislocky LM, Pikosky MA, Rubin KH, Vega-López S, Gaine PC, Martin WF, et al. Habitual consumption of eggs does not alter the beneficial effects of endurance training on plasma lipids and lipoprotein metabolism in untrained men and women. *J Nutr Biochem* 2008 (article in press).
- Warbuton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc J* 2006; 174: 801-9.
- Wilmore JH. Dose response: variation with age, sex, and health status. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S622-34.
- Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci* 2007; 112: 543-55.

Table 1: Clinical and anthropometric data (mean $\pm$ sd) and frequencies (%) of personal historical data in trained (T) and non-trained (NT) young male individuals.

	T (n=43)	NT (n=39)
Age (years)	21.7 $\pm$ 1.9	21.7 $\pm$ 1.7
Weight (Kg)	76.4 $\pm$ 9.3	75.2 $\pm$ 14.3
Height (m)	1.78 $\pm$ 0.06 ^a	1.75 $\pm$ 0.06
BMI (Kg/m ²)	24.0 $\pm$ 2.3	24.6 $\pm$ 3.8
WC (cm)	85.3 $\pm$ 7.3	89.6 $\pm$ 12.6
SBP (mmHg)	120.4 $\pm$ 10.6	118.1 $\pm$ 12.1
DBP (mmHg)	76.1 $\pm$ 8.3	75.1 $\pm$ 8.5
HR (bpm)	70.1 $\pm$ 12.8	72.7 $\pm$ 11.4
Alcohol Intake ^b	19	18
Smoking ^b	2	0
Dietetic Supplement ^b	9	3

BMI = body mass index; WC= waist circumference; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate. ^ap=0.0045 (Mann Whitney test). ^b (Chi-square or Fischer, when necessary).

Table 2: Lipid and apolipoprotein profiles and CETP activity (mean $\pm$ sd) in trained (T) and non-trained (NT) young males individuals.

	T (n=43)	NT (n=39)
Total cholesterol (mg/dL)	156 $\pm$ 33	154 $\pm$ 30
Free cholesterol (mg/dL)*	42 $\pm$ 11	44 $\pm$ 10
HDL-chol (mg/dL)	52 $\pm$ 13	50 $\pm$ 12
LDL-chol (mg/dL)	90 $\pm$ 28	86 $\pm$ 25
VLDL-chol (mg/dL)	16 $\pm$ 8 ^a	20 $\pm$ 10
TAG (mg/dL)	80 $\pm$ 42 ^b	98 $\pm$ 48
Apo A1 (mg/dL)	143 $\pm$ 26	144 $\pm$ 27
Apo B (mg/dL)	77 $\pm$ 23	76 $\pm$ 21
Lp (a) (mg/dL)	22 $\pm$ 27	21 $\pm$ 23
CETP activity (%CE transfer)	27 $\pm$ 10 ^c	33 $\pm$ 13*

HDL-chol = high density lipoprotein cholesterol; LDL-chol= low density lipoprotein cholesterol; VLDL-chol= very low density lipoprotein cholesterol; Apo A1= Apolipoprotein A-1; ApoB= Apolipoprotein B-100; Lp (a) = lipoprotein "a"; TAG = triacylglycerol, CETP= cholesteryl ester transfer protein and CE = cholesteryl ester. n=32-43 determinations; ^ap=0.0193; ^bp=0.0190; ^cp= 0.0375 (Mann Whitney test).

Table 3: Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), paraoxonase activities (PON1), estimated LDL sizes (LDL-chol/ApoB and TAG/HDL-chol), oxidized LDL and uric acid (mean $\pm$ sd) in trained (T) and non-trained (NT) young males individuals.

	T (n)	NT (n)
TBARS (nmol TBARS/g protein)	0.6 $\pm$ 0.2 (28)	0.7 $\pm$ 0.5 (31)
PON1 Activity (Paraoxonase-PON) (U/L)	129.6 $\pm$ 68.7 (39)	154.8 $\pm$ 91.2 (37)
PON1 Activity (Aryl esterase-ARE) (U/mL)	99.7 $\pm$ 52.4 (41)	117.5 $\pm$ 62.1 (37)
LDL-chol/Apo B	1.2 $\pm$ 0.1 (43)	1.1 $\pm$ 0.2 (39)
TAG/HDL-chol	1.8 $\pm$ 1.3 ^a (43)	2.2 $\pm$ 1.7 (39)
Oxidized LDL (U/L)	44.8 $\pm$ 13.6 (40)	47.5 $\pm$ 14.8 (38)
Uric Acid (mg/dL)	6.4 $\pm$ 1.2 (43)	5.9 $\pm$ 1.0 (39)

^ap=0.0184 (Mann Whitney test); n = number of determinations.

Table 4: Total, ester and free cholesterol, triacylglycerol, phospholipids and protein in VLDL, LDL and HDL lipoproteins isolated by sequential ultracentrifugation in trained (T) and non-trained (NT) young males individuals (mean $\pm$ sd).

	VLDL		LDL		HDL	
	T (n) (p)	NT (n)	T (n) (p)	NT (n)	T (n) (p)	NT (n)
Total Cholesterol	34 $\pm$ 29 (43) (0.0023)	51 $\pm$ 39 (39)	247 $\pm$ 118 (43) (NS)	272 $\pm$ 99 (39)	307 $\pm$ 151 (42) (NS)	258 $\pm$ 75 (39)
Free Cholesterol	15 $\pm$ 11 (36) (NS)	20 $\pm$ 21 (26)	62 $\pm$ 32 (38) (NS)	63 $\pm$ 28 (25)	64 $\pm$ 41 (37) (NS)	46 $\pm$ 22 (26)
Cholesterol Ester	22 $\pm$ 16 (30) (NS)	31 $\pm$ 24 (26)	166 $\pm$ 79 (38) (NS)	200 $\pm$ 83 (26)	252 $\pm$ 118 (37) (NS)	215 $\pm$ 71 (26)
Triacylglycerols	158 $\pm$ 118 (43) (0.0125)	226 $\pm$ 175 (39)	75 $\pm$ 23 (43) (0.0490)	88 $\pm$ 32 (39)	67 $\pm$ 34 (42) (NS)	68 $\pm$ 34 (39)
Protein	103 $\pm$ 100 (42) (0.0074)	127 $\pm$ 76 (37)	275 $\pm$ 144 (42) (NS)	346 $\pm$ 197 (39)	2998 $\pm$ 2108 (41) (NS)	2373 $\pm$ 1174 (39)
Phospholipids	70 $\pm$ 62 (42) (NS)	95 $\pm$ 78 (38)	168 $\pm$ 107 (41) (0.0191)	220 $\pm$ 117 (39)	426 $\pm$ 153 (41) (NS)	386 $\pm$ 165 (38)

NS: not significant; n= number of determinations; p (Mann Whitney Test)

Table 5: Total mass, cholesterol, triacylglycerols, phospholipids and protein in VLDL, LDL and HDL isolated lipoproteins, expressed in percentage (mean $\pm$ sd), in trained (T) and non-trained (NT) in young males individuals

	VLDL		LDL		HDL	
	T (n) (p)	NT (n)	T (n) (p)	NT (n)	T (n) (p)	NT (n)
Total components (mg/dL)	366 $\pm$ 247 (42) (0.0295)	474 $\pm$ 251 (37)	763 $\pm$ 306 (41) (0.0318)	926 $\pm$ 322 (39)	3796 $\pm$ 2121 (41) (0.0318)	3115 $\pm$ 1287 (38)
% Cholesterol	9 $\pm$ 2 (42) (NS)	10 $\pm$ 3 (37)	31 $\pm$ 9 (42) (NS)	30 $\pm$ 8 (39)	10 $\pm$ 7 (41) (NS)	10 $\pm$ 5 (38)
% Triacylglycerols	44 $\pm$ 11 (42) (NS)	42 $\pm$ 9 (37)	12 $\pm$ 8 (41) (NS)	10 $\pm$ 4 (39)	2 $\pm$ 2 (41) (NS)	3 $\pm$ 2 (38)
% Protein	28 $\pm$ 12 (42) (NS)	28 $\pm$ 10 (37)	36 $\pm$ 12 (41) (NS)	36 $\pm$ 10 (39)	73 $\pm$ 16 (41) (NS)	74 $\pm$ 12 (38)
% Phospholipids	19 $\pm$ 10 (42) (NS)	20 $\pm$ 12 (37)	21 $\pm$ 9 (41) (NS)	24 $\pm$ 11 (39)	14 $\pm$ 8 (41) (NS)	14 $\pm$ 6 (38)

NS: not significant; n= number of determinations; p (Mann Whitney Test)

3. CONCLUSÕES

- A atividade física aeróbica de intensidade moderada por pelo menos nove meses promoveu modificações químicas favoráveis nas partículas de VLDL e LDL e na atividade da CETP, em indivíduos jovens do sexo masculino pareados por idade e índice de massa corpórea a indivíduos não treinados.
- Este estudo sugere que a atividade física aeróbica de intensidade moderada por pelo menos nove meses leva à menor secreção e/ou maior remoção hepática de VLDL e LDL, mas não altera o metabolismo da HDL.
- Correlações pró-oxidantes foram observadas apenas no grupo não treinado.
- A influência na atividade da CETP pelo colesterol da LDL foi 1,5 vez menor nos indivíduos treinados do que nos não treinados.
- Em conjunto, este estudo corrobora com a literatura especializada que preconiza a prática de atividade física regular em todas as faixas etárias para a prevenção da aterosclerose.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aviran M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 393-99.

Bachorik PS, Levy RI, Rifkind BM. Lipids and dyslipoproteinemia. In: Henry JB. *Clinical diagnoses management by laboratory methods*. 18.ed. USA, W.B. Saunders Co.; 1991. p.188-211.

Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercises. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 307-12.

Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 362-82.

Blair SN, Kohl HW, Gordon NF, Paffenbarger RS. How much physical activity is good for health? *Annu Rev Public Health* 1992; 13: 99-126.

Boreham CA, Twisk J, Murray JL. Fitness, fatness, and coronary heart disease risk in adolescents: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 270-4.

Brites F, Verona J, De Geitere C, Fruchart, JC, Castro G, Wikinski R. Enhanced cholesterol efflux promotion in well-trained soccer players. *Metabolism* 2004; 53: 1262-7.

Brites F, Zago V, Verona J, Muzzio ML, Wikinski R, Schreier L. HDL capacity to inhibit LDL oxidation in well-trained triathletes. *Life Sciences* 2006; 78: 3074-81.

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports* 1985; 100: 126-31.

Casquero AC. Efeitos de hormônios sexuais masculinos sobre o metabolismo de lipoproteínas plasmáticas e expressão da CETP em camundongos geneticamente

modificados sedentários e exercitados. [dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas, 2005.

Chatterjee P, Banerjee AK, Majumdar P, Chatterjee P. Study of plasma lipid and lipoprotein profile in elite women boxers during a six weeks' training programme. J Nep Med Assoc 2007; 46: 25-30.

De Scheeder IK, van de Kraay AMM, Lamers JMJ, Koster JF, de Jong JW, Serruys PW. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. Am J Cardiol 1991; 68: 392-5.

Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21:473-80.

Foger B, Wohlfarter T, Ritsch A, Lechleitner M, Miller CH, Dienstl A, Patsch JR. Kinetics of lipids, apolipoproteins, and cholesteryl ester transfer protein in plasma after a bicycle marathon. Metabolism 1994; 43: 633-39.

Gandapur AS, Manan M, Nazir G, Uzma N, Chawla JA, Jadoon A, et al. Comparison of lipid profile profile and apoprotein in sedentary workers and those involved in regular exercise. J Ayub Med Coll Abbottabad 2006; 18: 16-20.

García-Unzueta MT, Gutiérrez-Sánchez JB, de Mier I, Amado JA, Berrazueta JR. Autoantibodies against oxidized LDL and serum total antioxidant status in active cyclists and ex-cyclists. Horm Metab Res 2003; 35: 541-45.

Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature 1990; 343: 425-30.

Gupta AK, Ross EA, Myers JN, Kashyap ML. Increased reverse cholesterol transport in athletes. Metab 1993; 42: 684-90.

Haskell WL. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. Exerc Sport Sci Rev 1984; 12: 205-44.

Herbert PN, Bernier DN, Cullinane EM, Edelstein L, Kantor MA, Thompson PD. High-density lipoprotein metabolism in runners and sedentary men. *JAMA* 1984; 252: 1034-37.

Hong-Liang L, De-Pei L, Chih-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphism, oxidative stress, and diseases. *J Mol Med* 2003; 81: 766-79.

Hubert HB, Eaker ED, Garrison RJ. Life-style correlates of risk factor change in young adults: an eight-year study of coronary heart disease risk factors in the Framingham offspring. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 812-31.

Iborra RT, Ribeiro ICD, Neves MQTS, Charf AM, Lottenberg SA, Negrão CE, et al. Aerobic exercise training improves the role of high-density lipoprotein antioxidant and reduces plasma lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Med Sci Sports* 2008 [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1600-0838.2007.00748x.

Jong-Shyan W, Tan L, Shu-Er C. Role of exercise intensities in oxidized low-density lipo-protein-mediated redox status of monocytes in men. *J Appl Physiol* 2006; 101: 740-44.

Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial infarctation. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.

Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-92.

Krauss RM. Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 248-52.

Lehtonen A, Viikari J. The effect of vigorous physical activity at work on serum lipids with a special reference to serum high-density lipoprotein cholesterol. *Acta Physiol Scand* 1978; 104: 117-21.

Lippi G, Montagnana M, Franchin M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. Clin Chim Acta 2008; 392: 1-7.

Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Montagnana M, Ballestrieri F, Guidi GC. Comparison of lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects. Clin Chem Lab Med 2006; 44: 322-26.

Mackinnon LT, Hubinger L, Lepre F. Effects of physical activity and diet on lipoprotein (a). Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 1429-36.

Mackinnon LT, Hubinger L. Effects of exercise on lipoprotein (a). Sports Med 1999; 28: 11-24.

Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol 2002; 13: 357-62.

Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RVJr. Disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology, 10 ed. USA, W.B. Saunders Co.; 2002. p.1642-92.

Marshall WJ. Lipids and lipoproteins in clinical chemistry, 3 ed. London, Butler & Tanner Ltd; 1995. p.213-28.

Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica Básica, 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.p.291-93.

Murray JL, Lopez AD. The global burden of disease. Geneva: World Health Organization, 1996.

Nikkilä EA, Taskinen MR, Rehunen S, Härkönen M. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners: relation to serum lipoproteins. Metab 1978; 27: 1661-7.

O'Donovan G, McEneny J, Kearney EM, Owen A, Nevill AM, Woolf-May K, et al. LDL particle size in habitual exercisers, lean sedentary men and abdominally obese sedentary men. *Int J Sports Med* 2007; 28: 644-9.

Pels AE 3rd, Terpstra AH, White TP. Endurance training increased HDL cholesteryl ester metabolism in rats. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1743-7.

Peltonen P, Marniemi J, Hietanen E, Vuori I, Ehnholm C. Changes in serum lipids, lipoproteins, and heparin releasable lipolytic enzymes during moderate physical training in man: a longitudinal study. *Metab* 1981; 30: 518-26.

Petibois C, Cassaigne A, Gin H, Délérís G. Lipid profile disorders induced by long-term cessation for physical activity in previously highly endurance-trained subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3377-84.

Petridou A, Larazidou D, Mougios V. Lipidemic profile of athletes and non-athletes with similar body fat. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005; 15: 425-32.

Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obes* 2006; 30: 141-6.

Pitas RE, Ji ZS, Weisgraber KH, Mahley RW. Role of apolipoprotein E in modulating neurite outgrowth: potential effect of intracellular apolipoprotein E. *Biochem Soc Trans* 1998; 26: 257-62.

Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3 ed. USA, W.B. Saunders Co.; 1999: 809-61.

Ring-Dimitriou S, von Duvillard S, Paulweber B, Stallmann M, Lemura LM, Peak K. et al. Nine months aerobic fitness induced changes on blood lipids and lipoproteins in untrained subjects versus controls. *Eur J Appl Physiol* 2007; 99: 291-9.

Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 9B-14B.

Seip RL, Moulin P, Cocke T, Tall A, Kohrt WM, Mankowitz K, et al. Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1359-67.

Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 409-14.

Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein (a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19: 1355-64.

Superko HR. Exercise and lipoprotein metabolism. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2: 310-15.

Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993; 34: 1255-74.

Thomas NE, Baker JS, Davies B. Established and recently identified coronary heart disease risk factors in young people: the influence of physical activity and physical fitness. *Sports Med* 2003; 33: 633-65.

Thomas TR, Adeniran SB, Iltis PW, Aquiar CA, Albers JJ. Effects of interval and continuous running on HDL-cholesterol, apoproteins A-1 and B, and LCAT. *Can J Appl Sport Sci* 1985; 10:52-9.

Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Flynn MM, Chenevert CB, Herbert PN. High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. *Circulation* 1991; 84: 140-52.

von Duvillard SP, Foxall TL, Davis WP, Terpstra AH. Effects of exercise on plasma high-density lipoprotein cholesteryl ester metabolism in male and female miniature swine. *Metabolism* 2000; 49: 826-32.

Wood PD, Haskell WL, Stern MP, Lewis S, Perry C. Plasma lipoprotein distributions in male and female runners. Ann N Y Acad Sci 1977; 301: 748-63.

Wood PD, Haskell WL. The effect of exercise on plasma high density lipoproteins. Lipids 1979; 14: 417-27.

Ziegler S, Schaller G, Mittermayer F, Pleiner J, Mihaly J. et al. Exercise training improves low-density lipoprotein oxidability in untrained subjects with coronary artery disease. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87: 265-69.

ANEXOS

ANEXO 1
Instrumento para classificação do Nível de Atividade Física

1) Você fez atividade física durante os últimos 3 meses?

☐ sim ☐ não

2) Quais foram as duas mais comuns?

3) Com que frequência você praticou as atividades acima?

☐ menos que 3 X / sem. ☐ 3 X / sem. ou mais

4) Com que duração?

☐ menos que 20 minutos ☐ 20 minutos ou mais

Interpretação:

- 1) fisicamente inativo ou sedentário: sem tempo dedicado a atividade física
- 2) ativo irregular ou intermediário: atividade por menos que três vezes semanais e/ou com tempo inferior a 20 minutos por sessão
- 3) ativo regular ou ativo: três vezes ou mais por semana, com tempo igual ou superior a 20 minutos

Adaptado de Caspersen & Merrit (Medicine & Science in Sport and Exercise, 1995)

ANEXO 2
Questionário sobre Informações Pessoais e Antecedentes Familiares

1) Identificação:

Nome: _____ Sexo: _____
Data de nascimento/ Idade: _____ Raça: _____
Número de Filhos: _____
Profissão: _____
Endereço Residencial: _____
Telefones: _____

2) Dados Antropométricos:

Peso (kg): _____ Altura (m): _____ IMC (kg/m²): _____ Cintura (cm): _____

3) Dados Clínicos:

PA (mmHg): _____ FC (bpm): _____
Sopros: _____
Xantomas: _____ Arco senil: _____
Tireóide: _____ Acanthosis nigricans: _____
Ap. Cardiovascular: _____
Ap. Respiratório: _____
Ap. Digestório: _____
Ap. Genito-urinário: _____
Sistema Nervoso: _____
Sistema Múculo-esquelético: _____

4) Hábitos:

Tabagismo: n. cigarros/tempo: Tempo :
Etilismo: Tipo de bebida: n. doses/tempo: Tempo:
Alimentação:

5) Histórico Individual:

Medicamentos (quais): Dose: Tempo:
Suplemento Dietéticos (quais): Dose: Tempo:
Doenças Anteriores:
Internações: Cirurgias:

6) Histórico Familiar (sexo e idade dos eventos):

DAC:
AVC:
Doença vascular periférica:
Diabetes:
Hipertensão arterial:
Obesidade:
D. Tireóide:
D. Renal:
D. Hepática:

7) Observações:

Questionário utilizado pelo Laboratório de Dislipidemia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP)

ANEXO 3

Aprovação Projeto – FCM/Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-7187

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 28/06/05.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 301/2005
CAAE: 0120.0.146.000-05

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS RELACIONADOS AO PERFIL LIPÍDICO DE INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO JOVENS FISICAMENTE ATIVOS E INATIVOS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Lucia Nassi Castilho

INSTITUIÇÃO: FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/06/2005

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 28/06/0

II - OBJETIVOS

O projeto pretende estabelecer relações entre o exercício físico e sedentarismo com a composição química das lipoproteínas plasmáticas em população jovem de sexo masculino. A escolha é por esse gênero ser o mais afetado pela aterosclerose. O interesse da pesquisa está em fazer essa avaliação na população jovem, entre 18 e 25 anos, já que existem poucos dados referentes a esta faixa etária e avaliar se o exercício físico regular altera esse parâmetro promovendo um perfil antiaterogênico em indivíduos fisicamente ativos.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um projeto de iniciação científica a ser desenvolvido no Serviço de Bioquímica Clínica da Divisão de Patologia Clínica do HC envolvendo 40 sujeitos de sexo masculino entre 18 e 25 anos, sendo 20 indivíduos considerados fisicamente ativos e 20 classificados como fisicamente inativos ou sedentários. Os sujeitos serão triados entre alunos da FCM da UNICAMP, uma parte de integrantes da equipe de futebol da AAAAL (Associação Acadêmica Atlética Adolfo Lutz) e outra parte entre alunos da FCM que são fisicamente inativos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Este projeto é de risco mínimo, envolvendo apenas uma coleta de sangue por indivíduo, por punção venosa, em dia e horário pré agendado. Os voluntários terão acesso a seus respectivos resultados. Os critérios de inclusão e exclusão são claros e o termo de consentimento livre e esclarecido está adequadamente redigido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de junho de 2005


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP