



ATUALIZAÇÃO

Dislipidemias e *diabetes mellitus*: fisiopatologia e tratamento

Dyslipidemia and diabetes mellitus: pathophysiology and treatment

Ana Paula Fernandes de ALMEIDA¹

Lucas MOURA¹

Fátima Regina CHAVES²

João Hamilton ROMALDINI²

RESUMO

Inúmeros estudos demonstram que o *diabetes mellitus* é um fator de risco para doenças cardiovasculares. Sua associação à dislipidemia aumenta em duas a quatro vezes o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este artigo retrata a fisiopatologia da dislipidemia a partir de uma revisão bibliográfica, assim como as intervenções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas a serem adotadas, a fim de realizar-se prevenção das complicações cardiovasculares.

Termos de indexação: *Diabetes mellitus*. Dislipidemias. Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

A number of studies have shown that diabetes mellitus is a risk factor for cardiovascular diseases. When associated with dyslipidemia, the risk of developing cardiovascular

¹ Acadêmicos, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jardim Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.P.F. ALMEIDA. E-mail: <anapfasilva@gmail.com>.

² Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Campinas, SP, Brasil.

diseases rises two- to fourfold. This article shows the pathophysiology of dyslipidemia based on a bibliographic review, as well as the pharmacological and non-pharmacological therapeutic interventions that can be used to prevent cardiovascular complications.

Indexing terms: Diabetes mellitus. Dyslipidemia. Cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade em diabéticos adultos e em indivíduos possuidores de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). A dislipidemia contribui com um aumento de duas a quatro vezes para o risco de desenvolvimento de DCV¹.

Considerando que a disfunção endotelial representa o evento crítico inicial para o desenvolvimento da aterosclerose e que sua origem é multifatorial, fatores adicionais, representados pela resistência insulínica e pela hiperglicemia, podem justificar o acentuado aumento de DCV quando comparados aos de indivíduos não diabéticos, nos quais os fatores de risco, fisiológicos ou patológicos, são os convencionais².

Desta forma, a dislipidemia no diabético pode estar associada à síndrome metabólica e, neste caso, pela somatória de múltiplos fatores de risco, exige uma abordagem terapêutica rigorosa devido ao impacto deletério sobre a qualidade de vida e risco cardiovascular (RCV). Foi realizado levantamento bibliográfico no Medline e Index Medicus Latino Americano, consultas às diretrizes americanas de 2004 (*American Diabetes Association*).

Diabetes mellitus tipo 2 Prevalência da dislipidemia

A dislipidemia do diabético é laboratorialmente representada pela concomitância de hipertrigliceridemia (TG) e diminuição do HDL-Colesterol (HDL-c). As concentrações plasmáticas de LDL-colesterol (LDL-c) não diferem daquelas nos não diabéticos. Entretanto, no DM2 o LDL-c possui partículas pequenas e densas, mais suscetíveis à oxidação, podendo aumentar o risco de eventos cardiovasculares³.

Causas da dislipidemia

A resistência insulínica (RI) e o DM2 estão geralmente acompanhados da diminuição do HDL-c e aumento dos TG plasmáticos. Isso decorre de modificações da atividade de algumas enzimas que participam do metabolismo e remodelação dessas lipoproteínas.

Um decréscimo da razão LLP/LH (Lipase Lipoproteica/Lipase Hepática) produz redução no HDL-c na RI, acompanhada ou não de hiperglicemia sangüínea. A LLP é responsável pela hidrólise das lipoproteínas dos TG, fornecendo os lipídeos necessários para a formação do HDL-c. Contrariamente, a LH reduz o tamanho das partículas de HDL-c por meio da hidrólise dos triglicerídeos e fosfolípidos destas moléculas.

A Lecitina Colesterol Acil-Transferase (LCAT) é responsável pela esterificação do colesterol livre. Esses ésteres produzem o aumento de tamanho das partículas de HDL-c. Entretanto, no DM2 o processo de esterificação mediado por LCAT encontra-se alterado.

Outra enzima envolvida na dislipidemia do diabético é a proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) responsável pelo efluxo do colesterol celular para o plasma. No DM2 sua atividade também se encontra reduzida.

Entretanto, a Proteína Transportadora de Ésteres de Colesterol (CETEP) tem sido reconhecida como a enzima mais importante na gênese da dislipidemia observada no DM2. Sua ação resulta na transferência de ésteres de colesterol para TG ricos em lipoproteínas e conseqüente redução do tamanho do HDL-c. Inibidores específicos da CETEP foram efetivos em elevar o HDL-c em humanos e retardar a aterosclerose em animais⁴.

Na dislipidemia associada ao DM2 também se observa uma elevação nas LDL-c pequenas e

densas. Na ausência ou redução de atividade da CETEP, mediadora da permuta dos ésteres de colesterol para o núcleo das lipoproteínas, assim como das lipases, responsáveis pela remoção dos TG e sua posterior conversão em monoglicerídeos, glicerol e ácidos graxos livres, as lipoproteínas ricas em TG podem ser convertidas em formas pequenas e densas, o que pode ocorrer tanto com o HDL-c como com o LDL-c⁵.

No diabetes, assim como em outros estados de hipertrigliceridemia, as alterações observadas na atividade da CETEP podem resultar na elevação das LDL-c pequenas e densas, que *in vitro* são mais facilmente oxidadas.

As partículas densas de LDL-c não se ligam a seus receptores e sim às proteínas glicanas da superfície e matriz celular, representando um risco adicional para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose⁶.

Mecanismos moleculares que justifiquem o papel da RI nas complicações cardiovasculares da síndrome metabólica e do DM2 têm sido amplamente investigados.

Estudos em camundongos *Knockout* demonstram que o substrato receptor de insulina do tipo 1 (IRS-1) é encontrado nas células somáticas e relaciona-se à ação da insulina no músculo e no tecido adiposo. Sua deficiência determina RI, intolerância à glicose e o aparecimento dos demais componentes da síndrome metabólica (hipertensão arterial e hipertrigliceridemia), enquanto o IRS-2 (receptor do tipo 2) possui um papel mais importante na ação da insulina do hepatócito, na sobrevivência da célula beta e no desenvolvimento do *diabetes mellitus*⁷.

No endotélio, observa-se também a presença do IRS-1. A insulina fosforila este receptor desencadeando uma cascata de eventos que resultam na captação da glicose pelos GLUTs (Transportadores Citoplasmáticos de Glicose). Estudos em cultura de células endoteliais demonstraram que a ativação do receptor de insulina leva à fosforilação do IRS-1, que por sua vez ativa a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3) com a subsequente ativação da serino-cinase

dependente da fosfoinositidocinase-1 (PKC-1 *Phosphoinositide-Dependent Kinase-1*), o que ativa a Akt, responsável pela fosforilação da eNOS (Sintase do Óxido Nítrico Endotelial) em serina. Esse processo leva à produção de NO (Óxido Nítrico) a partir da L-arginina, e o efeito final é a vasodilatação⁸.

Dois interessantes estudos relacionaram as complicações vasculares do diabetes e de outros estados de resistência à insulina à redução do HDL-c e da adiponectina, que pela via da PI3-cinase são capazes de produzir NO^{9,10}. A adiponectina é uma adipocitocina secretada pelos adipócitos com uma potente ação sensibilizadora da insulina. Reduz o influxo de ácidos graxos livres para o fígado reduzindo os TG, o que lhe confere propriedades anti-aterogênicas¹¹.

Uma vez estabelecida a hiperglicemia, a glicação não enzimática das proteínas soma-se às demais causas de estresse oxidativo, levando à disfunção endotelial. Desta forma, a associação de fatores de vasoconstrição e de coagulação endotélio-derivados maximizam o risco de doença cardiovascular inerente aos indivíduos diabéticos.

Terapêutica da dislipidemia no diabético

Inúmeros estudos demonstram que o LDL-c, HDL-c e TG são fatores preditivos independentes para o risco de doença cardiovascular (RCV) em diabéticos¹².

O *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS) avaliou 2 693 indivíduos diabéticos em um período médio de 7,9 anos. Observou que 335 desenvolveram doença arterial coronariana (DAC) com um risco relativo (RR) correlacionado ao LDL-c de 2,26, sendo superior aos RR da HbA1c (1,52) da HA sistólica (1,82) e do tabagismo (1,41)¹².

O ATP III (*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*) estabelece que a presença de *diabetes mellitus* oferece RCV equivalente a pacientes portadores de doença cardiovascular prévia. A partir de

estratificação epidemiológica observou-se que a incidência de eventos cardiovasculares em diabéticos, assim como em portadores de DCV, é de 20% em sete anos. Assim sendo, a terapêutica da dislipidemia em diabéticos deve ser tão agressiva quanto a utilizada em pacientes com DCV¹³.

A terapêutica apropriada da dislipidemia no diabético só será resolutive se acompanhada do controle de outros fatores de risco, portanto devem ser otimizados: 1) Modificações dos hábitos de vida. 2) Controle farmacológico da resistência insulínica e dos demais componentes da síndrome metabólica, quando caracterizada. 3) Controle farmacológico da hiperglicemia.

As metas a serem alcançadas devem contemplar rigorosamente os critérios de bom controle:

- 1) Relativos à hiperglicemia:
 - Glicemia de jejum <130mg/dL;
 - Glicemias pré e pós prandiais <180mg/dL;
 - Hemoglobina glicada, fração A1c <7%.
- 2) Relativos à dislipidemia:
 - LDL-c <100mg/dL (com tendência à redução para 70 mg/dL);
 - TG <150mg/dL;
 - HDL-c >50mg/dL.
- 3) Relativos à hipertensão arterial sistêmica:
 - PA <120x 80mmHg.

Modificações no estilo de vida: atividade física

O estudo *Diabetes Prevention Study* (DPS) demonstrou que modificações no estilo de vida têm sido efetivas na prevenção do DM2, podendo reduzir em 60% a progressão da intolerância à glicose em DM2¹⁴.

De acordo com as recomendações da *American Diabetes Association*, o exercício de moderada intensidade, com duração de 30 a 60 minutos, executado três a quatro vezes na semana é suficiente para produzir uma redução de 10% a

20% na HbA1c, com substancial melhora da RI, HAS e, conseqüentemente, do RCV.

Relativamente à dislipidemia, são demonstrados redução dos TG ricos em VLDL-c e aumento de HDL-c, este último, dependente de maior intensidade e freqüência da atividade física. O efeito do exercício sobre o LDL-c não tem sido conclusivo ou suficientemente documentado¹⁵.

A despeito de todos os benefícios reportados sobre a qualidade de vida e RCV, recomendações especiais são reservadas aos diabéticos, que devem ser avaliados segundo os seguintes critérios de risco: idade superior a 35 anos; idade superior a 25 anos e DM2 com mais de 10 anos de duração, ou DM1 com mais de 15 anos de duração; presença de fator de risco adicional para DAC; doença microvascular (retinopatia proliferativa, microalbuminúria, nefropatia, doença vascular periférica e neuropatia autonômica). Nessas condições, o exercício deve ser individualizado quanto ao tipo e a intensidade¹⁵.

Modificações no estilo de vida: terapêutica dietética

Os objetivos da terapêutica nutricional em diabéticos incluem a manutenção da normoglicemia para redução das complicações, perfil lipídico adequado para redução da aterosclerose e manutenção da pressão arterial normal para redução do RCV¹⁶.

De fundamental importância é o tratamento da obesidade, que se associa à RI, e da dislipidemia, pelo risco adicional pertinente à síndrome metabólica.

No DM, com ou sem dislipidemia, os carboidratos (CI) devem representar 50% a 60% do valor energético total (VCT) da dieta, utilizando-se preferencialmente os CI ricos em fibras (grãos, frutas e vegetais). O conteúdo protéico deve ser limitado a 15%-20% do VCT (ou 0,8g/kg a 1g/kg do peso desejado), entretanto deve ser reduzido qualitativa e quantitativamente mediante o comprometimento da função renal¹⁶.

A primeira meta da dieta dos indivíduos com diabetes, principalmente aqueles com dislipidemia, é a redução das gorduras saturadas e do colesterol. Variações muito pequenas no conteúdo de gorduras da dieta são encontradas nas diferentes associações de especialidades médicas¹⁶⁻¹⁸.

As gorduras totais devem corresponder a valores inferiores a 30% do VCT. Em diabéticos sem dislipidemia os ácidos graxos saturados devem ser menores que 10% e, em dislipidêmicos, com ou sem DM, menores que 7% do VCT. Da mesma forma, o colesterol deve ser ingerido em quantidades inferiores a 300mg/dia em diabéticos e 200mg/dia em dislipidêmicos, diabéticos ou não¹⁶⁻¹⁸. Os ácidos graxos saturados e o colesterol estão disponíveis em alimentos de origem animal, óleo de coco, dendê e cacau.

Os ácidos graxos monoinsaturados são quantificados em 10% a 20% do VCT em diabéticos e devem ser aumentados (quantidades superiores a 20% do VCT) em dislipidêmicos, compensando a redução dos AG saturados e do colesterol¹⁸.

O mesmo ocorre com os AG poliinsaturados, que no DM devem ser limitados a menos de 10% do VCT, e em dislipidêmicos devem ser oferecidos em quantidades superiores a 10% do VCT¹⁸. Os ácidos graxos insaturados são subdivididos em: Ômega 6 (linoléico e aracdônico), encontrado nos óleos vegetais, exceto coco e dendê; Ômega 9 (ácido oléico), obtido a partir da canola, oliva, abacate e frutos oleaginosos (castanhas, nozes e amêndoas); Ômega 3 (linoléico, eicosanóico ou Epa, docosahe-xaenóico ou DHA), encontrado nos peixes de águas frias, óleo de soja e também de canola.

Na hipertrigliceridemia de indivíduos diabéticos e não diabéticos os ácidos graxos monoinsaturados (CIS) mostraram-se beneficiadores na redução dos TG, podendo ser ingeridos duas a três vezes/semana, não ocorrendo correlação significativa em relação às concentrações séricas de LDL-c. Efeitos cardioprotetores foram relatados exclusivamente em indivíduos não diabéticos e se relacionaram à longevidade de esquimós (Ômega 3) e populações mediterrâneas (Ômega 9)^{16,19}.

Os ácidos graxos insaturados *trans* são obtidos pela hidrogenação dos óleos vegetais (margarinas e gorduras hidrogenadas). Podem ser utilizados em substituição a gorduras animais (margarina *versus* manteiga), porém não previnem o ganho ponderal e, dependendo do conteúdo *trans*, podem elevar a colesterolemia (gorduras industriais de sorvetes, chocolates, maionese etc.).

Terapêutica da dislipidemia e antidiabéticos orais

A avaliação do RCV associado à hiperglicemia motivou inúmeros estudos prospectivos randomizados.

No UKPDS 59 a associação entre hiperglicemia e doença vascular periférica (DVP) foi extremamente significativa. Elevações em 1% na HbA1c produziam um aumento de 28% no risco de DVP, independentemente dos demais fatores de risco associados²⁰.

A relação entre hiperglicemia e infarto do miocárdio (IM) foi objeto do estudo UKPDS 66, aplicado a 597 diabéticos. O número total de IM foi 674, sendo 371 não fatais (IMNf) e 323 fatais (IMf). Ocorreu uma correlação positiva e diretamente proporcional entre HbA1c e IMf. A probabilidade de risco de IMf foi de 1,17 para cada elevação de 1% na HbA1c²¹.

No estudo *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analyses of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) correlacionou-se a mortalidade cardiovascular (MCV) à glicemia de jejum (GLJ) e à glicemia pós-prandial de duas horas (GLPP). Foram considerados diabéticos indivíduos com GLJ igual ou superior a 126mg/dL ou GLPP igual ou superior a 200mg/dL. O risco de MCV em diabéticos com a GLJ alterada foi de 1,3, e em diabéticos com alterações na GLPP foi de 1,9. Desta forma, ocorre uma alta MCV em diabéticos não diagnosticados através da GLJ, assim como em diabéticos diagnosticados, porém com mau controle pós-prandial da glicose²².

Os medicamentos disponíveis para o tratamento do DM2 se distribuem em cinco classes terapêuticas, com diferentes mecanismos de ação:

- sulfoniluréias: aumento da secreção de insulina;
- biguanidas (metformina): aumento da sensibilidade à insulina, predominantemente ao nível hepático;
- Meglitinida: aumento pós-prandial da secreção de insulina, mediada por glicose;
- Tiazolidinedionas: aumento da sensibilidade à insulina, predominantemente em nível muscular;
- Acarbose: coadjuvante terapêutico que produz retardo na absorção intestinal de carboidratos.

Os antidiabéticos orais podem ser administrados isoladamente ou em associações entre classes terapêuticas com diferentes mecanismos de ação, respeitadas as suas contra-indicações absolutas.

O objetivo da terapêutica é a obtenção de concentrações plasmáticas de HbA1c rigorosamente inferiores a 7%.

Quanto ao RCV, não existem estudos randomizados suficientes que demonstrem redução da mortalidade CV com o uso de sulfoniluréia ou meglitinidas. Relativamente à glicazida (sulfoniluréia de segunda geração) é relatado um efeito protetor vascular mediado por elevações na anti-trombina III (AT-III), além de um efeito anti-oxidante; esses efeitos podem resultar em benefícios adicionais ao RCV²³.

Considerando as biguanidas (metformina), o UKPDS 34 demonstrou uma redução de complicações cardiovasculares em diabéticos obesos. É relatada uma redução de até 10% nas concentrações de TG e de 10% no fator inibidor de plasminogênio (PAI-1)²⁴. Um grande benefício relativo à metformina é a ausência de ganho de peso, principalmente quando indicada na terapêutica da síndrome metabólica.

Um estudo bem desenhado, porém com pequena casuística, avaliou o RCV quanto ao uso de metformina em monoterapia ou em associação com sulfoniluréia, durante 12 semanas. Em ambos os grupos não ocorreram modificações nas concentrações plasmáticas de LDL-c, sICAM-1

(Molécula de Adesão Intercelular Solúvel-1) e sE-selectin (E-selectina Solúvel). Da mesma forma, em ambos os grupos, ocorreram reduções similares nos AGL (Ácidos Graxos Livres), TG, LPR-C (lipoproteínas remanescentes do colesterol) e sVCAM-1 (Molécula de adesão celular vascular solúvel-1). Entretanto, no grupo que usou metformina em monoterapia as reduções das LPR-C foram substancialmente mais significativas. Os autores concluem que o uso de metformina, isoladamente ou em terapêutica combinada com sulfoniluréias, além de melhorar o controle glicêmico, reduz diversos fatores de RCV²⁵.

O STOP NIDDM TRIAL quantificou o RCV em 1 492 indivíduos com intolerância à glicose, por meio da redução da glicemia pós-prandial com acarbose. Observou um decréscimo de 49% no risco relativo de DCV e 34% no risco relativo de incidência de casos novos de hipertensão²⁶.

Muitas publicações têm demonstrado os efeitos benéficos das tiazolidinedionas (TZD) no RCV. Esse grupo de substâncias estimula o PPAR- γ (receptor nuclear proliferador ativador dos peroxissomas gama), que produz um aumento na expressão do mRNA dos GLUTS. Adicionalmente, essas substâncias estimulam a proliferação dos pré-adipócitos em adipócitos que, devido ao pequeno volume celular, são mais sensíveis à insulina. Entretanto, são descritas inúmeras propriedades antiaterogênicas:

- Aumentam a atividade da lipase lipoproteica com redução dos ácidos graxos livres e aumento do HDL-c²⁷;
- Suprimem a liberação de citocinas pró-inflamatórias²⁸;
- Reduzem as concentrações intracelulares de lípidos²⁸;
- Inibem a proliferação das células musculares lisas dos vasos (VSM) e reduzem o acúmulo de lípidos mediado por macrófagos²⁹;
- Reduzem a glucotoxicidade e lipotoxicidade na célula B, melhorando a performance secretória e a consequente RI²⁸.

Estimuladores do PPAR Alfa/Gama devem estar disponíveis a curto prazo, com efeitos adicionais extremamente favoráveis ao metabolismo lipídico:²⁹

- Reduzem os níveis hepáticos da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase);

- Reduzem a expressão gênica para síntese de ácidos graxos e induzem a expressão gênica para degradação de ácidos graxos.

Um importante estudo comparou os efeitos das diferentes TZDs em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos orais. A rosiglitazona reduziu os TG e o HDL-c, e produziu uma elevação no LDL-c. A pioglitazona não modificou as concentrações de TG, mas reduziu o LDL-c e aumentou o HDL-c, parecendo atuar mais adequadamente sobre o perfil lipídico^{30,31}.

A concomitância do uso de pioglitazona com metformina também foi estudada em 249 diabéticos durante 16 semanas. O grupo pioglitazona e metformina apresentou uma redução de 18,2% nos TG e um aumento de 8,7% no HDL-c. Não ocorreram alterações significativas nas concentrações de LDL-c em relação ao grupo metformina e placebo³².

O estudo PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events*) avaliou 5 238 diabéticos portadores de DCV, com idade de 35 a 75 anos, utilizando placebo ou pioglitazona (dose máxima de 45mg/dia) por um período médio de três anos. Como resultado observou-se redução de 13% nos TG, elevação relativa de 2% no LDL-c e 9% no HDL-c, resultando em queda da relação LDL-c/HDL-c no grupo utilizando pioglitazona³³.

TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA DA DISLIPIDEMIA DO DIABÉTICO

Os medicamentos disponíveis no tratamento da dislipidemia incluem:

- Inibidores da HMG-CoA Redutase ou Estatinas: Inibem a enzima hepática e-hidroxi-e-metilglutaril coenzima A redutase, responsável pela catalisação da síntese hepática de colesterol, reduzindo os níveis séricos de LDL-c;

- Resinas de troca (Colestiramina): diminuem a absorção de sais biliares e colesterol; diminuem o LDL-c e, devido ao aumento compensatório da síntese hepática de VLDL-c, podem elevar os TG;

- Fibratos: estimulam os PPAR(s) e, conseqüentemente, estimulam a lipase lipoproteica; diminuem a captação de ácidos graxos para o fígado, com menor produção de VLDL; diminuem os TG e aumentam o HDL-c;

- Ácido Nicotínico: reduz a mobilização dos ácidos graxos nos hepatócitos com síntese defeituosa e a degradação de lipoproteínas com APO B-100, VLDL e LDL, diminui o LDL-c e os triglicérides, e aumenta o HDL-c;

- Ácidos Ômega-3: diminuem a produção do VLDL-c hepático com redução dos TG;

- Ezetimiba: inibição seletiva da absorção intestinal do colesterol da dieta e dos sais biliares por meio da inibição da proteína do esterol. Não altera a absorção de triglicérides e vitaminas lipossolúveis. Está indicada para o tratamento de hipercolesterolemia, reduzindo os níveis de LDL-c, principalmente quando associada a estatinas;

- Orlistat: inibe as lipases intestinais impedindo a absorção dos lipídeos ingeridos, principalmente triglicérides;

- Rimonabant: É um antagonista do receptor canabinóide CB-1 que reduz a lipogênese e eleva os níveis de adiponectina. Reduz a circunferência abdominal e melhora o perfil lipídico, assim como o peso. Não está disponível para comercialização no Brasil.

As recomendações da *American Diabetes Association* estabelecem uma ordem de prioridades a ser seguidas na terapêutica da dislipidemia do diabético adulto³⁴:

1) LDL-c elevado: modificações no estilo de vida; medicação de primeira escolha: inibidores da HMG-CoA-Redutase; outras opções medicamentosas: resinas de troca, inibidores da absorção de colesterol, fenofibrato⁽³⁾ ou ácido nicotínico;

³ O fenofibrato deve ser usado como primeira escolha entre os fibratos na hiperlipemia combinada, devido ao seu efeito redutor de LDL-c.

2) HDL-c diminuído: modificações no estilo de vida, medicamento de primeira escolha: fibratos ou ácido nicotínico⁴;

3) TG elevados: modificações no estilo de vida, controle da glicemia, medicação de primeira escolha: fibratos (genfibrozil ou fenofibrato), ácido nicotínico¹ ou altas doses estatinas (nas elevações concomitantes do LDL-c);

4) Hiperlipemia combinada: 1ª escolha: melhora do controle glicêmico e altas doses de inibidores da HMG-CoA Redutase; 2ª escolha: melhora do controle glicêmico e associação de estatinas com fibratos⁵; 3ª escolha: melhora do controle glicêmico e associação de estatinas com ácido nicotínico.

Risco cardiovascular (estudos controlados) LDL e doença cardiovascular

O impacto para a redução do LDL-c foi mensurado no *Heart Protection Study* utilizando-se sinvastatina, durante um período observacional de cinco anos, em 5 963 diabéticos, avaliando-se prevenção primária e secundária de DAC. O RCV estimado foi de 22,0% de novos eventos. O uso de sinvastatina *versus* placebo reduziu significativamente o RCV (20,0% *versus* 25,1% respectivamente)³⁵.

A recorrência de eventos coronarianos graves relacionados às concentrações de LDL-c pôde ser analisada em um subgrupo de 202 diabéticos e 4 242 não-diabéticos com DAC, extraídos do estudo 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)³⁶. Doses de 20 e 40mg de sinvastatina foram comparadas ao placebo por um período médio de 5,4 anos. O RR de mortalidade total foi de 0,57 em diabéticos tratados e 0,71 em não diabéticos, e o desenvolvimento de eventos coronarianos graves foi de 0,45 em diabéticos tratados e 0,68 em não diabéticos. Concluiu-se que a redução do LDL-c diminuiu significativamente

a recorrência de eventos coronarianos graves, o mesmo ocorrendo com eventos fatais.

O estudo *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) avaliou 4 159 indivíduos, dentre os quais 586 diabéticos. Os indivíduos diabéticos desenvolveram mais eventos cardiovasculares que os não diabéticos (37% *versus* 25%, respectivamente). A terapêutica com pravastatina resultou em redução de 25% de eventos cardiovasculares, assim como uma taxa de recorrência de eventos cardiovasculares 50% mais baixa³⁷.

Um total de 2 838 pacientes diabéticos sem doença cardiovascular prévia foi avaliado no estudo *Collabotaive Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS). Observou-se uma redução de 37% nos eventos cardiovasculares em pacientes tratados com atorvastatina com relação ao placebo ($p=0,001$)³⁸.

O estudo *Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin* (STELLAR) comparou a eficácia da utilização de 10mg de rosuvastatina com 10mg de atorvastatina, 20mg de sinvastatina e 20mg de pravastatina, para se atingir a meta de LDL-c inferior a 100mg/dL. Observou-se que o objetivo foi alcançado em 53%, 44%, 14% e 3% dos pacientes utilizando as drogas supracitadas, respectivamente. Comparou-se ainda a resposta na redução de LDL-c utilizando-se doses máximas dos hipolipemiantes. Os pacientes foram tratados com 40mg ao dia de rosuvastatina, 80mg ao dia de atorvastatina, 80mg ao dia de sinvastatina e 40mg ao dia de pravastatina, e apresentaram uma redução nos níveis de LDL-c de 80%, 70%, 53% e 8%, respectivamente. Assim sendo, nem sempre é possível atingir a meta na redução do LDL-c com a monoterapia; em alguns casos é necessária a combinação de estatinas a outros hipolipemiantes³⁹.

As evidências com relação à redução do LDL-c e sua associação com a redução do RCV apontam para a importância do uso de estatinas no controle da dislipidemia, principalmente em pacientes com maior risco para DAC, como os diabéticos.

⁴ O ácido nicotínico associa-se à piora do controle glicêmico e à presença de muitos efeitos colaterais³⁹. Entretanto, doses inferiores a 2g/dia podem ser usadas em diabéticos sem prejuízo no controle glicêmico, que pode ser ajustado com o aumento da dose de antidiabéticos orais.

⁵ A associação de estatinas e fibratos (principalmente o genfibrozil) está relacionada ao alto risco de miosite, em especial em diabéticos com nefropatia.

HDL-c e triglicérides na doença cardiovascular

O *Helsinki Heart Study* apresentou como meta avaliar a prevenção primária de eventos cardiovasculares em 4 081 pacientes, dentre os quais 135 (3,3%) eram diabéticos, utilizando genfibrozil (600mg duas vezes ao dia). A elevação dos níveis de HDL-c e redução dos níveis de LDL-c foram preditivas de redução de RCV, com diminuição do RR em 34,0%⁴⁰.

A importância do HDL-c no RCV foi o objetivo do *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT). Foram observados, durante um tempo médio de 5,1 anos, 2 531 indivíduos com HDL-c menor que 40mg/dL, LDL-c menor que 140mg/dL e TG iguais ou inferiores a 300mg/dL, possuidores de DAC. Os indivíduos foram randomizados quanto ao uso de genfibrozil e placebo e foram medidos o Infarto do Miocárdio (IM) não fatal e as mortes decorrentes de DAC. A terapêutica produziu uma elevação de 6% no HDL-c e uma redução de 31% nos TG. A redução de RR de eventos cardiovasculares foi 22% menor no grupo tratado ($p=0,006$)⁴¹.

O estudo *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) analisou 9 795 pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, dos quais 2 131 apresentavam doenças cardiovasculares e 7 664 não apresentavam, por cinco anos. Observou-se redução de 24,0% em IM não fatal, diminuição de 13,9% para 12,5% nos eventos cardiovasculares, assim como de 21,0% no número de revascularizações miocárdicas (RVM). Como conclusão do estudo, não houve redução significativa na ocorrência de eventos coronarianos ($p=0,16$). Entretanto ocorreram menos eventos cardiovasculares, pela redução de IM não fatal, assim como RVM. Contudo, 5,9% dos pacientes utilizando placebo fizeram uso de estatinas, o que pode ter minimizado os benefícios do uso de fibratos⁴².

Haffner et al.⁴² avaliaram a recidiva de infarto do miocárdio (IMr) e de infartos novos (IMn) em 1 059 diabéticos Tipo 2 versus 1 373 não diabéticos. Após sete anos, os IMn ocorreram em 3,5% dos casos em não diabéticos e 20,0% em diabéticos. Os IMr

corresponderam a 18,8% dos casos em não diabéticos e 45,0% em diabéticos. A razão entre o risco de mortalidade por DAC em diabéticos sem IM prévio, comparada a não diabéticos com IM prévio, não é significativamente diferente de 1,0. Essa observação sustenta a recomendação de que a terapêutica na prevenção primária da DAC em diabéticos deve ser tão agressiva quanto a da prevenção secundária em não diabéticos.

A dislipidemia, entendida como fator de risco independente e associado ao diabetes mellitus, ou ainda como um dos componentes da síndrome metabólica, requer medidas terapêuticas racionais e efetivas que reduzam o desenvolvimento acelerado da doença cardiovascular e de seu impacto sobre os indicadores de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Wingard DL, Barret-Connor E. Family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors and mortality among euglycemic, borderline hyperglycemic, and diabetic adults. *Am J Epidemiol*. 1987; 125(6):948-58.
2. Wajchenberg BL. Disfunção endotelial no diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002; 46(4):514-9.
3. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes [Technical review]. *Diabetes Care*. 1988; 21:160-78.
4. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart PP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 *diabetes mellitus*: role of lipolytic enzymes, lecithin cholesterol acyl transferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(12):1051-69.
5. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86(3):965-70.
6. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *Jama*. 1996; 276(11):875-81.
7. Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(3):3-13.

8. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, et al. Insulin stimulated activation of eNOS is independent of CA2+ but requires phosphorylation by Akt at Ser (1179). *J Biol Chem*. 2001; 276(32):30392-8.
9. Chen H, Montagnani M, Funahashi T. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells through AMPK-dependent phosphorylation of eNOS at Ser 1179. *Diabetes*. 2003; 53(2):1839-45.
10. Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ, Shaul PW. High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem*. 2003; 278(11):9142-9.
11. Pittas AG, Joseph NA, Greensberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004; 89(2):447-52.
12. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent *diabetes mellitus*: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316(7134):823-8.
13. Brown AS. Lipid management in patients with *diabetes mellitus*. *Am J Cardiol*. 2005; 96(Suppl):26E-32E.
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne Parikka Y, et al. Prevention of type 2 *diabetes mellitus* by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001, 344(18):1343-50.
15. American Diabetes Association. Physical Activity/Exercise and diabetes [Position Statement]. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):58-62.
16. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes [Position Statements]. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):36-65.
17. The diabetes and nutrition study group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with *diabetes mellitus*. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 3(12):725-31.
18. Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA dietary guidelines: revision 2000 a statement for health care professionals from the Nutrition Committee. *Am Heart Assoc Circ*. 2000; 102(18):2284-99.
19. Dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio. *Lancet*. 1999, 354(9177):447-55.
20. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR, et al. For UK. Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factor for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(5):894-9.
21. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes (UKPDS 66). *Diabetes Care*. 2004; 27(1):201-7.
22. DECODE Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):688-96.
23. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides monocytes adhesion, and tumor necrosis factor production in niddm patients after gliclazide Treatment. *Diabetes Care*. 1998; 21(4):487-93.
24. Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet*. 1998; 352(9131):854-65.
25. Abassi F, Chu JW, McLaughlin T, Lamendola O, Leary ET, Reaven GM. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Metabolism*. 2004; 53(2):159-64.
26. Chiasson JL, Jose RG, Gomis R, Manefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *Jama*. 2003; 290(4):486-94.
27. Mimura K, Umeda, Hiramatsu S, Tanigushi S, Onoy N, et al. Effects of a new oral hypoglycaemic agent (CS O45) on metabolic abnormalities and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 1994; 11(7):685-91.
28. Gerich JE. Redefining the clinical management of type 2 diabetes: matching therapy to pathophysiology. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(3):46-53.
29. Hsueh WA, Law RE: PPAR gamma and atherosclerosis: effects on the cell growth and movement. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(12):1891-5.
30. Guo Q, Sahoo SP, Wang PR, Milot DP, Ippolito MC, Wu MS, et al. A novel peroxisome proliferator activated receptor alpha/gamma dual agonist demonstrates favorable effects on lipid homeostasis. *Endocrinology*. 2004; 145(4):1640-8.
31. Olansky L, Maichetti A, Lay H. Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and

- combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels. *Clin Ther.* 2003; 25(B):64-80.
32. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AI, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 *diabetes mellitus*: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther.* 2000; 22(12):1395-409.
33. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. American Diabetes Association: dyslipidemia management in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004; 27(1):68-71.
34. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MCR/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5.963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(9374):2205-16.
35. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care.* 1997; 20(4):614-20.
36. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation.* 1998; 98(23):2513-9.
37. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9435):685-96.
38. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19(8):689-98.
39. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Maänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *Impl Treatment Circulation.* 1992; 85(1):37-45.
40. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL intervention trial (VA-HIT). *Diabetes Care.* 2003; 26(5):1513-7.
41. Keech A, Simes RJ, Barter P. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 *diabetes mellitus* (the FIELD study): randomized controlled trial. The FIELD investigators. *Lancet.* 2005; 366(9500):1849-61.
42. Haffner SM, Lehto S, Ronemaat, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2, diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339(4):229-34.

Recebido em: 14/3/2007

Aprovado em: 6/11/2007

