

AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA DISLIPIDEMIA EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

Anna Luísa de Oliveira Silveira¹, Karina Braga Gomes², Ana Paula Fernandes³, Caroline
Pereira Domingueti^{4*}

1. Graduada em Farmácia - Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) – Campus Centro Oeste Dona Lindu – Divinópolis, MG, Brasil.
2. Docente com título de Doutorado - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte, MG, Brasil.
3. Docente com título de Doutorado - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – UFMG - Belo Horizonte, MG, Brasil.
4. Docente com título de Doutorado – UFSJ. * Universidade Federal de São João Del Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour – Divinópolis – MG –Brasil. Cep: 35501-296. Telefone: (+55) (37) 99957-2442. E-mail: caroldomingueti@ufs.edu.br

RESUMO

Pacientes com DM1 podem apresentar condições clínicas desencadeadoras de alterações em seu perfil lipídico, e considerando a importância do controle dos fatores de risco cardiovasculares nestes pacientes, objetivou-se avaliar fatores de risco para dislipidemia, bem como sua associação com o perfil lipídico em pacientes com DM1. Os 125 pacientes incluídos neste estudo foram classificados de acordo com presença ou ausência de diferentes fatores de risco para dislipidemia. O colesterol total e os triglicérides foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, o colesterol HDL pelo método de precipitação; a HbA1c por imunoturbidimetria, assim como a albumina urinária, devidamente corrigida pela creatinina urinária, dosada por método enzimático. Variáveis de distribuição normal foram comparadas pelo ANOVA e Teste t de *Student* e as que não apresentaram distribuição normal foram comparadas pelo Teste *Kruskall Wallis* e pelo Teste *Mann-Whitney U*. Pela análise dos fatores de risco investigados, verificou-se que a hipertensão, albuminúria, o sedentarismo, o tabagismo, o uso de estatinas, a idade e a duração do diabetes estão associados com aumento apenas dos níveis de triglicérides. A hiperglicemia está associada com o aumento do colesterol LDL e do colesterol total; já o hipotireoidismo não está associado com alterações significativas no perfil lipídico, enquanto que o IMC está associado com aumento do colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, além da redução do colesterol HDL. Em função do maior risco cardiovascular na população em estudo, o controle destes fatores de risco assume significativa importância na

prevenção do desenvolvimento de perfis mais aterogênicos, bem como das complicações associadas.

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1, Dislipidemia, Fatores de Risco, Complicações do Diabetes.

EVALUATION OF RISK FACTORS FOR DYSLIPIDEMIA IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS

ABSTRACT

Patients with DM1 may present clinical conditions triggering alterations in their lipid profile, and considering the importance of controlling cardiovascular risk factors in these patients, the objective was to evaluate the presence of risk factors for dyslipidemia in type 1 diabetic patients, as well as their association with their lipid profile. The 125 patients included in this study were classified according to the presence or absence of various risk factors for dyslipidemia. Total cholesterol and triglycerides were determined by enzymatic colorimetric method, HDL cholesterol by precipitation method; HbA1c by immunoturbidimetry, as well as urinary albumin, which was then corrected by urinary creatinine, measured enzymatically. Normal distribution variables were compared by ANOVA and Student t-test and those without normal distribution were compared by the Kruskal Wallis test and the Mann-Whitney U test. Analyzing the investigated risk factors, it was found that hypertension, albuminuria, sedentary lifestyle, smoking, the use of statins, age and duration of diabetes are associated with increased triglyceride levels. Inadequate glucose control is associated with increased LDL cholesterol and total cholesterol; and hypothyroidism is not associated with significant changes in lipid profile, while BMI is associated with increased total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, and reduced HDL cholesterol. Due to the increased cardiovascular risk in this population, the control of these risk factors assumes significant importance in preventing the development of more atherogenic profiles, as well the associated complications.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 1; Dyslipidemias; Risk Factors; Diabetes Complications.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados pela hiperglicemia, a qual é consequência de uma falha na ação e/ou secreção de insulina (1). O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é decorrente de uma resposta autoimune anormal do organismo, pela qual o sistema imunológico ataca as células beta pancreáticas produtoras de insulina, resultando na produção insuficiente do hormônio hipoglicemiante, ou menos comumente, por causa desconhecida - forma idiopática (2). O mecanismo pelo qual o sistema imunológico é ativado ainda não é bem elucidado, mas sabe-se que o início da doença geralmente ocorre na infância (3). Entretanto, estudos recentes têm analisado diferentes fatores ambientais, incluindo infecções, dieta, níveis de vitamina D e exposição a poluentes, como potenciais gatilhos para desencadear a doença; e não apenas os fatores genéticos (4).

A incidência do DM1 é de cerca de 86.000 casos a cada ano e as estimativas atuais são de que mais de meio milhão de crianças vivam com a doença em todo o mundo (3). No Brasil, sua taxa de incidência é de 7,6 a cada 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade, sendo que esta estimativa vem aumentando, principalmente na população infantil abaixo de cinco anos de idade (1).

O DM1 muitas vezes tem início súbito e pode produzir sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso repentina. O mau controle da doença gera sérias complicações cardiovasculares, oculares, renais, entre outras, que podem levar o paciente ao óbito. O tratamento insulínico intensivo associado às mudanças no padrão alimentar e ao estilo de vida sedentário desses pacientes contribui para o ganho de peso, favorecendo o desenvolvimento de um perfil lipídico mais aterogênico, com elevação de triglicérides (TG), colesterol LDL (cLDL) e Apolipoproteína B (ApoB) e diminuição de colesterol HDL (cHDL) (5).

O estudo SEARCH propôs avaliar a frequência de ocorrência de alterações no perfil lipídico em pacientes portadores de DM1 e encontrou alta frequência de dislipidemia nestes pacientes, com 3% do total apresentando cLDL >160mg/dL, 15% >130mg/dL e 48% >100mg/dL (6). No geral, o perfil lipídico mais frequente nos portadores de DM consiste em diminuição do cHDL e considerável aumento de TG. Apesar dos níveis séricos do cLDL algumas vezes não se elevarem nestes pacientes, do ponto de vista qualitativo, há significativa diferença no perfil de aterogenicidade, o que pode ser atribuído ao fato dos pacientes diabéticos possuírem maior proporção de partículas pequenas e densas de LDL (7).

A alteração no perfil lipídico, associada ao sobrepeso e/ou obesidade, eleva muito o risco de ocorrência de complicações macrovasculares, tendo sido demonstrado que o risco cardiovascular no DM1 está aumentado 4 e 8 vezes em homens e mulheres, respectivamente. A aterosclerose e os eventos cardiovasculares, os quais estão associados à presença de dislipidemia, se destacam nos pacientes com DM1, sendo responsáveis por até 44% da mortalidade total (5). Um estudo de coorte realizado no Reino Unido com 23.000 pacientes tratados com insulina demonstrou que pacientes com DM1, independentemente da faixa etária, apresentaram maior mortalidade por doença arterial coronariana e cerebrovascular, quando comparados à população não diabética (8, 9).

Os pacientes com DM1, além do uso de insulina e da obesidade, já mencionados, podem apresentar outras condições clínicas desencadeadoras de alterações em seu perfil lipídico, tais como o mau controle glicêmico, o hipotireoidismo, a nefropatia diabética, a presença do tabagismo e o sedentarismo, dentre outras (5-10). Considerando a importância do controle dos fatores de risco nos pacientes com DM1 para a prevenção de doenças cardiovasculares, este trabalho teve como objetivo avaliar fatores de risco para dislipidemia e a associação destes com o perfil lipídico em pacientes com DM1.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ética

Todos os procedimentos realizados neste estudo estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e / ou nacional e com a Declaração de Helsinque e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE-0392.0.203.000-11) e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido para todos os participantes incluídos no estudo. O protocolo de pesquisa não interferiu em nenhuma prescrição ou recomendação médica.

População de Estudo

Foram analisados os prontuários dos 240 pacientes portadores de DM1 assistidos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas e na Santa Casa de Belo Horizonte, de Novembro de 2011 até Setembro de 2012. Após aplicação dos critérios de exclusão, os quais consistiram na presença de doença hepática,

alcoolismo, anormalidades hemostáticas, tumores malignos, infecções agudas, gravidez, doenças cardiovasculares, necessidade de hemodiálise e histórico de transplante renal, 115 pacientes foram excluídos deste estudo. Portanto, 125 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de DM1 (11), com idade entre 18 a 60 anos, foram incluídos no estudo. Foram coletadas amostras de sangue dos pacientes selecionados para avaliação do perfil lipídico.

Protocolo de Estudo

O histórico detalhado e as variáveis clínicas, tais como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), tempo de diagnóstico do diabetes, presença de complicações do diabetes como retinopatia e neuropatia, presença de hipotireoidismo, hábitos de vida, como tabagismo e prática de atividade física, e o uso de medicamentos, tais como anti-hipertensivos, estatinas, tiroxina e do ácido acetilsalicílico (AAS), foram obtidos a partir da análise dos prontuários de cada paciente e da posterior aplicação de um questionário aos indivíduos selecionados.

Os pacientes portadores de DM1 foram classificados de acordo com a presença ou ausência de diferentes fatores de risco para dislipidemia. Eles foram divididos em três grupos de acordo com a albuminúria; albuminúria normal (<30mg/g de creatinina), n=62, albuminúria moderadamente aumentada (≥ 30 e <300mg/g de creatinina), n=31, e albuminúria intensamente aumentada, n=32 (12). Os pacientes foram também divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência do hipotireoidismo (n=101 e n=24, para ausência e presença de hipotireoidismo, respectivamente). De acordo com os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), foi proposta classificação em dois grupos: pacientes com bom controle glicêmico (HbA1c <7,0%), n=17 e pacientes com mau controle glicêmico (HbA1c $\geq 7,0\%$), n=108 (11). Considerando os hábitos de vida, os pacientes foram divididos nos seguintes grupos: sedentarismo (n=74) e prática de atividade física (n=51); ausência de tabagismo (n=114) e presença de tabagismo, n=11. Foram ainda formados dois grupos quanto à utilização de estatinas: pacientes que não fazem uso de estatinas (n=87) e aqueles que o fazem (n=38). Também foi realizada uma categorização dos pacientes de acordo com as variáveis clínicas coletadas, estabelecendo-se os seguintes grupos: idade <40 anos (n=90) e idade ≥ 40 anos (n=35); peso normal (IMC <25Kg/m²) (n=83) e sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²) (13) (n=42); e por fim, duração do diabetes <10 anos (n=14) e duração do diabetes ≥ 10 anos (n=111).

Determinação dos parâmetros bioquímicos

O colesterol total (CT) e os TG foram determinados pelo método enzimático colorimétrico e o cHDL foi avaliado pelo método de precipitação. O cLDL foi calculado utilizando a equação de Friedwald. A HbA1c foi determinada por imunoturbidimetria. A albuminúria foi avaliada em amostras de urina coletadas pela manhã, após pelo menos 4 horas de retenção urinária, e sua correção feita pela determinação da creatinina urinária. A determinação da albumina urinária foi realizada pelo método imunoturbidimétrico e da creatinina urinária pelo método enzimático.

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS (versão 20,0, SPSS). O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. As variáveis que apresentavam distribuição normal foram expressas por média \pm desvio padrão e comparadas pelo teste de análise de variância (ANOVA) e pelo teste T de Student (Teste-t). As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram expressas por mediana (percentis 25%-75%) e comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis H e pelo teste de Mann-Whitney U. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e comparadas pelo teste do Qui-Quadrado (χ^2). As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta as características clínicas e laboratoriais dos 125 pacientes portadores de DM1. Na tabela 2, encontra-se o perfil lipídico dos pacientes diabéticos tipo 1 classificados de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco para dislipidemia.

Ainda que as metas lipídicas para o paciente diabético estejam bem estabelecidas (CT $<200\text{mg/dL}$, cLDL $<100\text{mg/dL}$, cHDL $\geq 50\text{mg/dL}$ e TG $<150\text{mg/dL}$) (10); destaca-se neste trabalho a elevada frequência de níveis elevados de cLDL, acima de 40,0%, concordante com outros estudos em que os níveis de cLDL mostram-se elevados em 20 a 50% dos pacientes com DM1 (14, 15). Alves *et al.* (2007) (14) informaram que 32,6% (n=49) das crianças e adolescentes com DM1 e mau controle glicêmico, apresentaram alguma forma de dislipidemia; sendo esta uma possível justificativa para os valores elevados de cLDL encontrados na população em estudo, uma vez que a frequência do

mau controle glicêmico se mostrou consideravelmente elevada (87,2%). Outra possível justificativa seria o baixo número de indivíduos que fazem uso de estatinas (n=38), uma vez que esta classe de medicamentos age inibindo a enzima limitante na biossíntese hepática do colesterol, resultando na diminuição dos níveis de cLDL (16, 17). Cabe ainda destacar a proporção significativa de pacientes com níveis de cHDL abaixo de 50 mg/dL (26,4%), que pode também ser decorrente do mau controle glicêmico (18). Em relação às demais frações lipídicas, TG e colesterol, os valores médios se mostraram satisfatórios, em concordância com outro estudo (19), que demonstrou melhor perfil lipídico na população com DM1 em comparação à população saudável.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes diabéticos tipo 1

Número de indivíduos (n)	125
Sexo masculino (n, %)	80 (64,0)
Sexo feminino (n, %)	45 (36,0)
Idade (anos)	33 (25 – 40)
IMC (kg/m²)	24 (21 – 26)
Duração do diabetes (anos)	19 ± 8
HbA1c (%)	8,5 (7,5 – 9,5)
HbA1c ≥ 7,0% (n, %)	109 (87,2)
CT (mg/dL)	174 (154 – 199)
CT ≥ 200 mg/dL (n, %)	30 (24,0)
CLDL (mg/dL)	97 (78 – 119)
CLDL ≥ 100 mg/dL (n, %)	57 (45,6)
CHDL (mg/dL)	60 ± 15
CHDL < 50 mg/dL (n, %)	33 (26,4)
TG (mg/dL)	73 (54 – 112)
TG ≥ 150 mg/dL (n, %)	7 (5,6)
Albuminúria (mg/g)	27,8 (6,3 – 342,5)
Albuminúria ≥ 30 e < 300 mg/g (n, %)	31 (24,8)
Albuminúria ≥ 300 mg/g (n, %)	32 (25,6)
Hipotireoidismo (n, %)	24 (19,2)
Tabagismo (n,%)	11 (8,8)
Atividade Física (n,%)	51 (40,8)
Uso de Estatina (n,%)	38 (30,4)
Uso de iECA ou ARAlI (n, %)	72 (57,6)
Uso de AAS (n,%)	21 (16,8)
Uso de Tiroxina (n,%)	18 (14,4)

Variáveis que apresentaram distribuição normal foram expressas como média ± desvio padrão. Variáveis que não apresentaram distribuição normal foram expressas como mediana (percentil 25% - 75%). Variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa n (%).

IMC = Índice de Massa Corporal; HbA1c = Hemoglobina glicada; LDL = Lipoproteína de baixa densidade; HDL = Lipoproteína de alta densidade; iECA = Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; ARAlI = Antagonistas do Receptor de Angiotensina II; AAS = Ácido Acetil Salicílico.

Tabela 2 – Perfil lipídico dos pacientes diabéticos tipo 1 classificados de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco para dislipidemia

Grupo de pacientes	Número de indivíduos (n)	CT (mg/dL)	CLDL (mg/dL)	CHDL (mg/dL)	TG (mg/dL)
Ausência de hipotireoidismo	101	174 ± 30	100 ± 29	60 ± 15	67 (50 – 100)
Presença de hipotireoidismo	24	167 ± 38	90 ± 27	58 ± 15	79 (58 – 109)
Valor p		NS	NS	NS	NS
Albuminúria < 30 mg/g de creatinina	62	170 ± 30	92 ± 27	60 ± 14	63 (49 – 80)
Albuminúria ≥ 30 e < 300 mg/g de creatinina	31	180 ± 30	104 ± 27	59 ± 15	73 (53 – 105)
Albuminúria ≥ 300 mg/g de creatinina	32	185 ± 48	99 ± 36	59 ± 17	91 (60 – 132)
Valor p		NS	NS	NS	0,002**
HbA1c < 7,0%	17	156 ± 33	73 ± 21	63 ± 13	66 (49 – 84)
HbA1c ≥ 7,0%	108	177 ± 32	102 ± 28	59 ± 15	70 (53 – 106)
Valor p		0,030*	< 0,001*	NS	NS
Sedentarismo	74	179 ± 29	101 ± 28	60 ± 15	76 (57 – 115)
Prática de atividade física	51	169 ± 32	95 ± 29	59 ± 15	63 (48 – 87)
Valor p		NS	NS	NS	0,024*
Ausência de tabagismo	114	174 ± 32	98 ± 28	60 ± 14	74 (52 – 88)
Presença de tabagismo	11	170 ± 9	108 ± 24	56 ± 21	109 (67 – 141)
Valor p		NS	NS	NS	0,006*
Não utilização de estatina	87	174 ± 28	99 ± 29	60 ± 15	63 (52 – 80)
Utilização de estatina	38	177 ± 35	99 ± 31	59 ± 15	84 (56 – 131)
Valor p		NS	NS	NS	0,003*
Idade < 40 anos	90	176 ± 30	99 ± 28	60 ± 15	64 (52 – 80)
Idade ≥ 40 anos	35	174 ± 35	98 ± 32	58 ± 13	83 (56 – 119)
Valor p		NS	NS	NS	0,026*
IMC < 25 kg/m ²	83	170 ± 31	93 ± 28	62 ± 15	63 ± 19
IMC ≥ 25 kg/m ²	42	186 ± 35	111 ± 28	54 ± 12	95 ± 38
Valor p		0,010*	0,001*	0,001*	< 0,001*
Duração do diabetes < 10 anos	14	181 ± 26	109 ± 24	59 ± 10	58 (45 – 76)
Duração do diabetes ≥ 10 anos	111	175 ± 34	97 ± 29	60 ± 15	75 (55 – 114)
Valor p		NS	NS	NS	0,033*

Variáveis que apresentaram distribuição normal foram expressas como média ± desvio padrão e foram comparadas por meio do teste ANOVA, sendo que o Teste T de Student foi utilizado para avaliar as diferenças entre dois grupos. Variáveis que não apresentaram distribuição normal foram expressas como mediana (percentil 25% - 75%) e foram comparadas pelo Teste Kruskal Wallis, sendo que o Teste Mann-Whitney U foi utilizado para avaliar as diferenças entre dois grupos.

*p<0,05 para pacientes com o fator de risco para dislipidemia em comparação com pacientes sem o fator de risco para dislipidemia.

**p<0,05 para pacientes com albuminúria ≥ 300 mg/g de creatinina em comparação com pacientes com albuminúria < 30 mg/g de creatinina.

NS = não significativo; LDL = Lipoproteína de baixa densidade; HDL = Lipoproteína de alta densidade; HbA1c = Hemoglobina glicada; IMC = Índice de Massa Corporal.

O resultado da análise do controle glicêmico na população em estudo foi consoante com aquele obtido em outro estudo (20), o qual demonstrou que pacientes com pior perfil glicêmico ($HbA1c \geq 8\%$) se mostraram com maiores níveis de CT e cLDL. Este fato, aliado ao elevado número de indivíduos hiperglicêmicos neste estudo ($n=108$), gera especial preocupação quanto ao risco cardiovascular neste grupo, pois foi demonstrado que o cLDL de portadores do DM1 é mais suscetível à oxidação, sendo a hiperglicemia a única variável independente associada a este maior efeito oxidativo, e ainda que discreta, essa glicação do LDL leva a redução do diâmetro de artérias e arteríolas, assumindo grande importância no início e propagação da aterosclerose (21). Entretanto, não foram obtidas diferenças significativas quanto aos níveis de TG neste trabalho, resultados estes que divergem dos trazidos pela literatura, uma vez que é bem descrito em outros trabalhos que níveis glicêmicos elevados levam ao acúmulo de TG, em função da maior expressão de fatores de transcrição reguladores da biossíntese de ácidos graxos (22, 23).

Pela análise das frequências de pacientes com albuminúria moderadamente aumentada (≥ 30 e < 300 mg/g) (24,8%) e albuminúria intensamente aumentada (≥ 300 mg/g) (25,6%) no presente estudo, é possível concluir que metade dos pacientes apresentam doença renal; resultados estes semelhantes ao de outro estudo (24), onde a excreção média de albumina urinária se manteve acima de 30mg/g de creatinina. Tal fato pode ser associado ao mau controle glicêmico na população em estudo, pois foi demonstrado, em trabalho prévio, que o controle inadequado da glicemia é uma importante causa do desenvolvimento de complicações diabéticas, dentre elas, a doença renal (25). Segundo Stadler *et al.* (2015) (26), pacientes não diabéticos, sem qualquer tipo de lesão renal, também desenvolvem alterações lipídicas semelhantes aquelas de portadores da doença, dado que justifica o resultado obtido na análise do efeito da albuminúria sobre o perfil lipídico da população em estudo, já que foi observada diferença estatisticamente significativa apenas sobre as concentrações séricas dos TG ($p=0,002$). Tal diferença pode ser decorrente da redução do *clearance* de TG no diabetes, que

resulta da atividade reduzida da lipoproteína lipase (LpL), que por sua vez, é também sensível a insulina (27); ou ainda, conseqüente à perda urinária de albumina, já que quadros de proteinúria são sucedidos por aumentos compensatórios da síntese hepática de proteínas de forma geral, dentre elas apoB100, o que resulta em aumento dos níveis de VLDL e de TG (28).

Foi verificado por Gus *et al.* (2002) (29), que o cigarro duplica o risco na doença arterial coronariana e 30% destas podem ser atribuídas ao número de cigarros fumados, ainda que sua ocorrência seja baixa no presente estudo (8,8%). Menos da metade dos pacientes revelaram ser adeptos à prática regular de exercícios, o que também se constitui fator de risco cardiovascular, além dos demais presentes, como dislipidemia e diabetes. Apesar disso, foi observada uma baixa adesão ao tratamento com AAS, que tem importante função na prevenção de doenças cardiovasculares (30).

Contrários aos resultados de Schwab *et al.* (2008) (31), onde pacientes fumantes portadores de DM1 apresentaram, significativamente, maiores níveis de CT e LDL que os não fumantes, no presente estudo o tabagismo não provocou diferença estatisticamente significativa no perfil lipídico entre esses dois grupos, com exceção dos TG, que se mostraram reduzidos na ausência do tabagismo. Já estes últimos resultados se assemelham aqueles previamente encontrados por Craig *et al.* (1989) (32), que verificaram significativa associação entre o hábito de fumar e o aumento de TG. O mecanismo desse aumento de TG em fumantes demonstrou envolver redução na atividade da LpL muscular, que pode ser conseqüente a resistência insulínica (33, 34). Vale ressaltar que o tamanho amostral de pacientes tabagistas neste grupo em estudo é pequeno, o que pode ter sido a causa desta ausência de diferença estatística para os demais marcadores do perfil lipídico pesquisados.

Neste estudo observou-se que o sedentarismo não provocou diferenças significativas no perfil lipídico quando em comparação com a prática regular de atividades físicas, com exceção dos TG ($p=0,024$). Contudo, são bem descritos na literatura os benefícios da prática regular de exercícios. Khawali *et al.* (2003) (35) demonstraram resultados satisfatórios no perfil lipídico,

independentemente dos índices glicêmicos, em adolescentes com DM1 que aderiram a um programa de exercícios e controle alimentar por oito dias. Outro estudo (36) também verificou melhora no perfil lipídico após treinamento físico em pacientes portadores de DM1, que constava no aumento do cHDL e redução dos níveis de CT, cLDL e TG. Esta diferença obtida no presente trabalho pode ser devida ao fato de se tratar de uma informação proveniente da aplicação do questionário, de modo que não há como verificar como, de fato, se dá a prática de exercícios por parte destes pacientes.

A associação entre o DM1 e outras doenças autoimunes, principalmente a doença autoimune da tireoide, já foi estudada em várias populações. Os resultados encontrados no presente trabalho não diferem daqueles obtidos por outro estudo realizado com um grupo de 126 pacientes portadores de DM1, onde 26 deles apresentaram doença autoimune da tireoide (37, 38). Ao se analisar separadamente os fatores de risco para o desenvolvimento de dislipidemias no DM1 foi observado neste estudo que apesar de o hipotireoidismo consistir em causa de perfis lipídicos mais aterogênicos, pelo fato de provocar elevação nos níveis séricos de cLDL e CT (39), o mesmo não provocou mudanças significativas no perfil lipídico daqueles que o portavam (n= 24). Tal fato pode ser explicado pelo uso da tiroxina (n=18), uma vez que foi demonstrado em outros trabalhos que os níveis de tais lipídeos são reduzidos no tratamento com esse fármaco (40).

Segundo Le *et al.* (2015) (41), embora o tratamento com estatinas seja a primeira linha terapêutica para pacientes com risco cardiovascular elevado, muitos pacientes diabéticos e com alterações em seu perfil lipídico não alcançam índices satisfatórios para o cLDL apenas pela monoterapia com estatinas. Este dado é uma possível justificativa para a diferença não significativa encontrada nos índices de CT e cLDL em função do uso de estatinas no presente trabalho. Resultado semelhante foi obtido no estudo Wisconsin (42), para os valores finais de cHDL dentre aqueles que fazem o uso de estatinas e aqueles que não fazem. Todavia, este resultado diverge daqueles obtidos por Jialal *et al.* (2007) (43), que consistem na significativa redução dos níveis de cLDL, em resposta a sinvastatina. O mesmo não foi

observado ao se analisar os TG, onde seus valores se mostraram ainda mais elevados nos pacientes em uso do medicamento. Todavia, deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que não fazem uso do medicamento não o fazem por não haver necessidade; sendo este um achado positivo deste trabalho, pois isso indica que o perfil lipídico dos pacientes dislipidêmicos está semelhante ao daqueles que não apresentam dislipidemia.

Em discordância do verificado por Marcovecchio *et al.* (2009) (44), a idade e o tempo de duração do diabetes não provocaram diferenças significativas nos níveis de CT, LDL e HDL na população em estudo, com exceção apenas dos TG. Essa diferença pode ser devida as diferentes faixas etárias médias e tempo médio de duração da doença entre os dois estudos.

Assim como o verificado no estudo longitudinal do perfil lipídico de jovens portadores de DM1 de Reh *et al.* (2011) (45), o IMC é um fator de risco modificável para dislipidemia em portadores da doença, uma vez que seu aumento foi relacionado a alterações significativas em todas as frações avaliadas, CT, LDL, HDL e TG. Na literatura é possível encontrar trabalhos que documentam a associação entre sobrepeso e dislipidemia em indivíduos portadores de DM1, como o estudo de Maahs *et al.* (2007) (46), e o estudo de coorte DCCT (47), onde o ganho excessivo de peso foi relacionado a alterações no perfil lipídico e o controle glicêmico apenas foi associado a reduções nos níveis lipídicos nos pacientes com baixo ganho de peso durante o período de intervenção. Essas observações têm sido relacionadas ao estado de resistência insulínica decorrente do aumento de massa corpórea (48).

Contudo, este trabalho conta com algumas limitações como o reduzido tamanho amostral, o que limita a representatividade da amostra; a confiabilidade das informações obtidas por meio da aplicação dos questionários aos pacientes e a limitação inerente ao próprio tipo de estudo epidemiológico, já que nos estudos transversais as medições pertinentes são feitas em um único momento, não existindo então acompanhamento ou seguimento destes pacientes.

CONCLUSÃO

No presente estudo verificou-se que a presença de albuminúria elevada, o controle inadequado da glicemia, o sedentarismo, o ser tabagista, a progressão da idade (≥ 40 anos), o IMC (≥ 25 Kg/m²) e o tempo de duração do diabetes (≥ 10 anos) estão associados com o aumento dos níveis de TG em pacientes portadores de DM1; sendo que o IMC (≥ 25 Kg/m²) e a hiperglicemia ainda se associaram com o aumento dos níveis de cLDL, e, portanto, com a formação de um perfil lipídico mais aterogênico. Em vista de se tratar de pacientes com alto risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, é de fundamental importância que se faça o controle dos fatores de risco acima mencionados, a fim de se evitar o desenvolvimento de dislipidemias, bem como seus efeitos deletérios no organismo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João Del Rei.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses com relação à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2016-2015). São Paulo: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2016.
2. Gross et al. DM: Diagnóstico e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 1 Fevereiro 2002.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: 7th edition 2015.
4. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. Autoimmunity Reviews 13 (2014) 403–407.
5. Matheus ASM, Cobas RA, Gomes MB. Dislipidemia no Diabetes Melito Tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52/2.
6. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Petitti DB, Petitti DJ et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. J Pediatr. 2006; 149:314-9.

7. Remig V, Franklin B, Margolis S, Kostas G, Nece T, Street JC. Trans fats in America: a review of their use, consumption, health implications, and regulation. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(4):585-92.
8. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:760-5.
9. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003;34:418-21.
10. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 104(1):1-20.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2015; 36: dc13–S 067.
12. Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro SP. Early detection of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52: 442–451.
13. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva; 2000.
14. Alves C, Veiga S, Sousa T. Dislipidemia e risco de doença cardiovascular em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. *Rev. Paul. Pediatria* 2007;25(1):82-9.
15. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:4–11.
16. Parhofer KG: The treatment of disorders of lipid metabolism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 261–8.
17. Schulz I. Tratamento das Dislipidemias – Como e Quando Indicar a Combinação de Medicamentos Hipolipemiantes. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 50 nº 2 Abril 2006.
18. Dullaart RP. Plasma lipoprotein abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Neth J Med* 1995;46:44-54.
19. Arcanjo CL, Piccirillo LJ, Machado IV, et al. Avaliação de Dislipidemia e de Índices Antropométricos em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49/6:951-958.
20. Dabas A, Yadav S, Gupta VK. Lipid Profile and Correlation to Cardiac Risk Factors and Cardiovascular Function in Type 1 Adolescent Diabetics from a Developing Country. *International Journal of Pediatrics*. 2014;2014:513460.
21. Castro SH, Faria-Neto HCC, Gomes MB. Association of postprandial hyperglycemia with in vitro LDL oxidation in nonsmoking patients with type 1 diabetes – a cross-sectional study. *Rev Diabetic Stud*. 2005;2(3):157-164.
22. Wang Z, Jiang T, Li J, Proctor G, Levi M, James L, et al. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54(8):2328–2335.
23. Jiang T, Liebman SE, Lucia MS, Li J, Levi M. Role of altered renal lipid metabolism and the sterol regulatory element binding proteins in the pathogenesis of age-related renal disease. *Kidney Int*. 2005; 68(6):2608–20.

24. Ražanskaitė-Virbickienė D, Danytė E, Žalinkevičius R. HLA-DRB1*03 as a Risk Factor for Microalbuminuria in Same Duration of Type 1 Diabetes: A Case Control Study. *BMC Nephrology* 17 (2016): 38.
25. Cheneke W, Suleman S, Yemane T, Abebe G. Assessment of glycemic control using glycated hemoglobin among diabetic patients in Jimma University specialized hospital, Ethiopia. *BMC Research Notes*. 2016;9:96.
26. Stadler K, Goldberg IJ, Susztak K. The Evolving Understanding of the Contribution of Lipid Metabolism to Diabetic Kidney Disease. *Current diabetes reports*. 2015;15(7):40.
27. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*. 1989; 320(16):1060–8.
28. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011;5:41-48.
29. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalência dos Fatores de Risco da Doença Arterial Coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. Volume 78 (nº 5), 478-83, 2002.
30. Vianna CA, González DA, Matijasevich A. Utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública*. 2012 June; 28(6): 1122-1132.
31. Schwab et al. Marked smoking-associated increase of cardiovascular risk in childhood type 1 diabetes. *Int J Adolesc Med Health*. 2008 Jul-Sep;20(3):285-92.
32. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ: British Medical Journal*. 1989;298(6676):784-788.
33. Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis*. 1997; 129:79–88.
34. Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, Hinnie J, Tan CE, Watson TD, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: Cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 584–591.
35. Khawali C, Andriolo A, Ferreira SRG. Benefícios da atividade física no perfil lipídico de pacientes com diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(1):49-53.
36. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinass GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1603-11.
37. Lu MC, Chang SC, Huang KY, Koo M, Lai NS. Higher Risk of Thyroid Disorders in Young Patients with Type 1 Diabetes: A 12-Year Nationwide, Population-Based, Retrospective Cohort Study. *Plos One*. 2016;11(3):e0152168.
38. Ramos AJS, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALC, Silva CRA, Carvalho CR, et al. Prevalência de doença tireoideana em pacientes com diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* . 2003 Apr; 47(2):177-182.
39. Moon JH, Choi SH, Lim S, Jang HC, Kim HJ, Cha BS, et al. Decreased Expression of Hepatic Low-Density Lipoprotein Receptor–Related Protein 1 in Hypothyroidism: A Novel Mechanism of Atherogenic Dyslipidemia in Hypothyroidism. *Thyroid*. 2013;23(9):1057-1065.

40. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med.* 2006;260:53–61.
41. Le N, Tomassini JE, Tershakovec AM, Neff DR, Wilson PWF. Effect of Switching From Statin Monotherapy to Ezetimibe/Simvastatin Combination Therapy Compared With Other Intensified Lipid-Lowering Strategies on Lipoprotein Subclasses in Diabetic Patients With Symptomatic Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2015;4(10):e001675.
42. Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons with Long Term Type 1 Diabetes: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA ophthalmology.* 2015;133(5):503-510.
43. Jialal I, Miguelino E, Griffen SC, Devaraj S. Concomitant Reduction of Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Biomarkers of Inflammation with Low-Dose Simvastatin Therapy in Patients with Type 1 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007;92(8):3136-3140.
44. Marcovecchio ML, Acerini CL, Widmer B, Dunger D, Dalton RN, Prevost AT, et al. Prevalence of Abnormal Lipid Profiles and the Relationship With the Development of Microalbuminuria in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* Apr 2009; 32 (4): 658-663.
45. Reh CM, Mittelman SD, Wee CP, Shah AC, Kaufman FR, Wood JR. A longitudinal assessment of lipids in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2011 Jun; 12: 365–371.
46. Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, Nadeau K, Williams MR, Eckel RH, et al. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007 Feb;150 (2):146–150.
47. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of Excessive Weight Gain With Intensive Therapy of Type 1 Diabetes on Lipid Levels and Blood Pressure: Results From the DCCT. *JAMA.* 1998;280(2):140-146.
48. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003;64(3):817-828.

Recebido: fevereiro / 2017

Aceito: maio / 2017