

INFLUÊNCIA DO CONTROLE GLICÊMICO NA HIPERLIPEMIA DE MULHERES DIABÉTICAS (TIPO II)

MARTINS, H.P.*;
ODA, M.Y.N.**;
ZAMBONI***, I.M.;
CASTILHO, L.N.*

RIALA6/774

MARTINS, H.P.; ODA, M.Y.N.; ZAMBONI, I.M.; CASTILHO, L.N. — Influência do controle glicêmico na hiperlipemia de mulheres diabéticas (tipo II) *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(2): 121-5, 1994.

RESUMO: Estudamos os níveis séricos de glicose, HbA1c, alfa2 e beta globulinas em 46 mulheres entre 51 e 70 anos, para observar sua correlação com o perfil lipídico no diabetes mellitus não insulino dependente, para tentar estabelecer uma associação entre a hiperlipemia e o controle glicêmico inadequado. Dentre os parâmetros estudados o colesterol total, o HDL-colesterol e os triglicérides se correlacionaram positivamente com a glicemia e as proteínas glicadas nos diabéticas tipo II, o que pode ressaltar o efeito da hiperglicemia no metabolismo lipídico. No nosso estudo houve uma diminuição de 20% nos níveis de HDL-Col. nas mulheres diabéticas quando comparadas com o grupo controle não diabético. Este decréscimo se acentua com a obesidade. Estas diabéticas apresentaram um nível pouco alterado de colesterol total, com média geral de 243 mg/dl com um risco maior para os problemas cardiovasculares. Observamos também um aumento de 2 vezes a média dos níveis de triglicérides, quando comparados com a população controle de mesmo sexo, idade e peso semelhantes.

DESCRIPTORES: Hiperglicemia; hiperlipemia; Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O risco de doenças cardiovasculares no diabetes está aumentado de 2 a 3 vezes, quando comparado com pessoas não diabéticas de mesma idade e sexo, podendo haver, ou não a participação de outros fatores de risco como por exemplo fumo e hipertensão arterial^{1,2,3}. O aumento deste risco atinge particularmente as mulheres^{4,5}.

No estudo de Framingham³, o risco relativo de morte por problemas cardiovasculares em diabéticos versus indivíduos não diabéticos foi de 2,1 para homens e 4,9 para mulheres.

A maioria dos estudos epidemiológicos, inclui a

maioria dos pacientes não insulino-dependentes (tipo II), mas um aumento do risco cardiovascular foi também observado nos insulino dependentes⁶ e constatou-se que em diabéticos juvenis, insulino dependentes com doenças coronarianas (CHD) a mortalidade aumentou rapidamente na terceira década da vida, e aos 55 anos chegou a 35% nos homens e mulheres^{7,8}.

Embora o diabetes pareça ser um fator de risco independente, anomalias no metabolismo lipídico também contribuem para um risco cardiovascular maior nos diabéticos^{7,8,9,10,11}. Assim a quantificação do colesterol sérico tem sido um dado importante na avaliação do risco nas doenças coronarianas (CHD). Segundo West e colaboradores¹¹, diabéticos com níveis

* Pesq., Científicas;

** Biologista;

*** T.E.Pesq.Científica do Inst. Adolfo Lutz

de colesterol maiores que 245 mg/dl têm uma mortalidade cardiovascular duas vezes maior quando comparada com aqueles que apresentam níveis menores que 180 mg/dl. Em diabéticos com doenças coronarianas (CHD) há um aumento nas lipoproteínas totais e LDL-colesterol e uma diminuição do HDL-colesterol muito mais frequente do que nos diabéticos sem CHD^{12,13}. Uma explicação proposta para o aumento de risco cardiovascular em mulheres diabéticas comparado com os homens é o efeito adverso maior nos níveis de lipídicos e lipoproteínas nas mulheres¹⁵.

A prevalência de hiperlipemia em diabéticos não insulino dependentes é de duas ou três vezes maior que na população normal¹⁸. A anomalia mais comum é a elevação dos níveis de triglicérides plasmáticos, que ocorre em 10 a 20% dos pacientes com diabetes tipo II. Um aumento de 2 vezes na média dos níveis de triglicérides foi observado em diabéticos tipo II quando comparados com a população não diabética^{19,20}. Este aumento dos níveis de triglicérides plasmáticos pode ocorrer com as mudanças precoces no metabolismo da glicose, mesmo quando os indivíduos são assintomáticos para o diabetes²¹. Outra anomalia comum nas lipoproteínas de diabéticos não insulino-dependente é a diminuição dos níveis de HDL-colesterol cerca de 30% menor do que o grupo controle não diabético de mesmo sexo e idade; este decréscimo não é acompanhado na obesidade¹⁷. O efeito do diabetes nos níveis de HDL é maior nas mulheres do que nos homens^{15,16}. Os diabéticos tipo II não apresentam um nível alterado de colesterol total e a maioria dos estudos não encontram LDL-colesterol elevado quando comparado com não diabéticos de mesmo sexo, idade e peso. Poucos estudos têm examinado o efeito do controle glicêmico do diabético com os níveis de lipoproteínas, não associando os ganhos ou perdas de peso e a composição da dieta. A perda de peso resulta numa melhor tolerância à glicose e numa diminuição dos níveis plasmáticos do colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides e é difícil determinar se o efeito benéfico nas lipoproteínas se deve ao controle melhor do diabetes ou a perda de gorduras corporais²².

Em resumo, as anomalias mais comuns no perfil lipídico dos diabéticos Tipo II são a elevação do nível dos triglicérides devido ao aumento da VLDL e o decréscimo de HDL-colesterol. Os triglicérides elevados geralmente respondem ao controle da hiperglicemia enquanto o decréscimo dos níveis de HDL-colesterol nem sempre ocorre. Perda de peso em pacientes obesos e a insulino terapia são mais efetivos no aumento dos níveis de HDL-colesterol. A sulfoniluréia tem um efeito benéfico menor nos níveis de HDL colesterol e a metformina pode diminuir os níveis de LDL-colesterol independente do seu efeito hipoglicemiante^{33,35}.

Pacientes insulino dependentes com um "ótimo" controle metabólico tem níveis lipídicos similares

aos controles não diabéticos de mesma idade e sexo²⁵. O efeito do controle com insulina nos níveis de HDL é variável. Alguns estudos apresentam níveis de HDL normais em diabéticos tipo I quando comparados com sujeitos controles^{15,23} e outros consideram as elevações de HDL-colesterol modestas^{15,24,25}.

Neste trabalho comparamos os resultados obtidos na determinação de diversos catabólitos plasmáticos em mulheres diabéticas tipo II (menopausadas) com um grupo normal correlacionando-as, a fim de ressaltar a importância do controle metabólico tentando prevenir os fatores de risco cardiovascular.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 46 amostras de sangue de mulheres diabéticas menopausadas tipo II (não insulino dependentes) com idades variando de 51 a 74 anos, enviadas ao Instituto Adolfo Lutz pelos Centros de Saúde do ERS A. Examinamos, também 30 amostras de sangue em mulheres menopausadas não diabéticas na mesma faixa etária, consideradas como normais.

A análise bioquímica obedeceu as seguintes determinações: glicose, método enzimático da Abbott; glicohemoglobina, método da separação cromatográfica em resina de troca iônica da Labtest; HDL-colesterol total e triglicérides pelo método enzimático da Abbott, as proteínas séricas foram separadas por eletroforese em "cellogel", tampão barbital 0,01M pH 8,6 e a quantificação das frações determinada por densitometria. As proteínas totais foram determinadas pela clássica reação do biureto, usando-se como padrão a soro albumina humana da Sigma.

A análise estatística dos resultados foi efetuada pelo teste "t" de Studente e o nível de significância estabelecido em 5%.

RESULTADOS

Os resultados obtidos (m.d.p.) das análises bioquímicas efetuadas nos grupos controle (N) e diabéticos (D), assim como a análise estatística encontram-se na Tabela 1. Na Tabela 2 encontramos os diferentes coeficientes de correlação entre as diversas determinações bioquímicas.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O tratamento dos pacientes diabéticos tipo II tem efeitos variáveis nas anomalias das lipoproteínas dependendo se os pacientes são obesos ou não, se perdem peso durante o controle e se o tratamento inicial

TABELA 1

Valores séricos médios obtidos nas análises bioquímicas efetuadas em menopausadas normais (n=30) e diabéticas (n=46).

	Glicose (mg/dl)	HbA1c %	Coolest. (mg/dl)	HDL-Col. (mg/dl)	Triglic. (mg/dl)	P.T. g%	Alfa2G' g%	Beta G'' g%
N	97,18	6,71	182,07	50,85	225,63	7,46	0,60	,88
"t"	NS#	NS#	NS#	S##	NS#	NS#	NS#	NS#
D	248,34	10,97	234,27	36,37	410,20	7,38	0,74	1,20
"t"	NS#	S##	S##	S##	NS#	NS#	NS#	NS#
S.D.*	24,09	1,51	42,94	11,27	57,49	1,41	0,18	0,37
D.##	83,42	3,05	69,43	12,38	344,41	1,55	0,30	0,41

teste "t" de Student
 '= alfa2globulinas
 ''=betaglobulina

NS# = siginificante

NS## = não siginificante

TABELA 2

Correlação entre os níveis de glicose e demais parâmetros utilizados no controle metabólico em mulheres menopausadas normais (N) e diabéticas (D).

	HbA1c	Coolest.	HDL-col.	Triaglic.	PT	Alfa G	Beta G
Glicose	r*=-,951 r**=-,496	r*=-,768 r**=-,163	r*=-,608 r**=-,274	r*=-,503 r**=-,374	r*=-,961 r**=-,493	r*=-,714 r**=-,379	r*=-,641 r**=-,413

p<0,05 Normal ** Diabético

foi com sulfoniluréia, metformina ou insulina^{26,27}. A perda de peso pode resultar numa melhor tolerância à glicose e numa diminuição dos níveis plasmáticos do colesterol, LDL-colesterol e triglicérides e fica difícil determinar se o efeito benéfico nas lipoproteínas se deve ao melhor controle da diabetes ou a perda de gorduras corporais^{22,28}.

Quando comparamos os resultados obtidos com o sangue das mulheres em menopausa e diabéticas com as normais encontramos níveis de coeficiente de correlação(r) diferentes entre a glicemia e os diversos lípidos nas diabéticas o que diferiu das normais (Tabela 2).

A nossa amostragem de mulheres diabéticas apresentou uma alteração no nível de triglicérides de cerca de duas vezes maior que a média das mulheres normais. Quando separamos as proteínas plasmáticas notamos (Tabela 1) que a média das frações alfa2 e beta globulinas era maior nas mulheres diabéticas, demonstrando um aumento na concentração das frações protéicas carregadoras de lípidos.

Assim, as anomalias mais comuns dos lípidos nas diabéticas não insulino dependentes foram a elevação do nível de triglicérides séricos (devido ao aumento do VLDL) e o decréscimo do HDL-colesterol. Os níveis séricos de triglicérides elevados geralmente respondem ao controle da hiperglicemia enquanto o decréscimo dos níveis séricos de HDL-colesterol nem sempre respondem a essa terapia. A perda de

peso em pacientes obesos e a insulino terapia tem se mostrado mais eficiente no aumento dos níveis de HDL-colesterol. A metformina pode diminuir os níveis de LDL-colesterol independentemente de seu efeito hipoglicemiante. A sulfoniluréia não tem efeito benéfico nos níveis de HDL-colesterol.

Os níveis plasmáticos de LDL-colesterol em diabéticos não insulino dependentes estão geralmente dentro da normalidade mesmo quando anomalias múltiplas do metabolismo do LDL sejam descritas. O mecanismo responsável pela remoção deficiente do LDL-colesterol parece ser devido em parte pela glicação da LDL, ocorrendo a diminuição do seu catabolismo via receptor³⁶ sendo captada preferencialmente por macrófagos da parede arterial²².

Podemos concluir que a hipertrigliceridemia nos diabéticos não insulino dependente é causada pela super produção²⁹ e pelo "clearance" prejudicado do VLDL-TG^{30,31}. O mecanismo da superprodução do VLDL-TG pode ser na maioria dos casos devido ao aumento do fluxo de glicose e dos ácidos graxos livres pelo fígado³². O aumento da produção do VLDL-apoB também pode ocorrer mas se deve mais a obesidade do que ao diabetes³³. O mecanismo mais aceito sobre a ação da insulina seria o seu efeito permissivo na produção de triglicérides. O "clearance" diminuído dos triglicérides pode ser devido a diminuição da atividade lipase lipoproteica³⁴, retardando o catabolismo dos quilomicrons³⁵.

RIALA6/774

MARTINS, H.P.; ODA, M.Y.N.; ZAMBONI, I.M.; CASTILHO, L.N. — Influency of hyperlipidemia in diabetics women (type II) *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(2): 121-5, 1994.

ABSTRACT: Glycohemoglobin, glucose, lipids, alfa e beta globulins were measured in 46 woman type II diabetics. We investigated the influence on the plasma glucose in comparison with the concentration of total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides, avoid increase the risk of atherosclerosis in patients with poor metabolic control. The correlation was positively between glucose levels in patients diabetics non insulin dependents and cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides and can suggest the hyperglycemic effect in the lipidic metabolism. The effect of diabetes on HDL levels is greater in women than in men and our study suggest 20% lower than in age and sex-matched non diabetics, and this decrease in HDL-cholesterol cannot be accounted for by obesity. This diabetics type II generally has little effect on total cholesterol levels with media of 243 mg/dl, also contribute to the observed excess in cardiovascular risk in diabetics. Even in those individuals without frank hyperlipidemia, increases in plasma triglycerid levels are observed.

DESCRIPTORS: Hyperglycemy, Hiperlipedemy, Diabetes Mellitus

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSMAN, G. & SCHULTE, H.: "The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: Prevalence of hiperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease". *Am. Heart. J.* 116:1713-, 1988.
2. GARCIA, M.J., ET AL.: "Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow up study". *Diabetes* 23:105-, 1974.
3. KANNEL, W.B. & McGEE, D.L.: "Diabetics and cardiovascular disease. The Framingham Study", *Jama* 241:2035-, 1979.
4. GORDON T. ET AL.: "Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham study". *Ann. Intern. Med.* 83:393-, 1977.
5. BARRETT-CONNOR, E & WINGARD, D.L.: "Sex differential in ischemia heart disease mortality in diabetics: A prospective population-based study" *Am.J.Epidemiol.* 118:489-, 1983.
6. KROLEWSKI, A.S. ET AL. "Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus". *Am.J.Cardiol.* 59:750-, 1987.
7. FONTBONNE, A. ET AL. "Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study". *Diabetologia* 32:300-, 1989.
8. STANTEN, R.J. ET AL.: "Atherosclerosis in diabetes mellitus. Correlations with serum lipid levels, adiposity, and serum insulin level". *Arch.Intern.Med.* 130: 833-, 1972.
9. VUSITUPA, M.I.J. ET AL.; "The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type 2 (non-insulin dependent) diabetes". *Diabetologia* 28: 653-, 1985.
10. VUSITUPA, M.I.J.: "Five-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and non diabetic subjects". *Circulation* 82:27-, 1990.
11. WEST, K.M. ET AL.: "The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study". *Diabetes Care* 6: 361-, 1983.
12. LAAKSO, M. ET AL.: "Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus". *Atherosclerosis* 6: 679-, 1986.
13. LAAKSO, M. ET AL.: "Association of low HDL and HDL-2-cholesterol with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetics". *Atherosclerosis* 5: 653-, 1985.
14. BEACH, K.W. ET AL.: "The correlation of arteriosclerosis obliterans with lipoproteins in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes". *Diabetes* 28: 836, 1979.
15. WALDEN, C.E. ET AL.: "Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations". *N.Engl.J.Med.* 311: 953-, 1984.
16. BERGMANN, M.; GIDEZ, L.I. & EDER, H.A.: "High-density lipoprotein subclasses in diabetes". *Am.J.Med.* 81:488-1986.
17. BARRETT-CONNOR, E. WITZTUM, J. & HOLBROOK, M.: "A community study of high density

- lipoproteins in adult noninsulin-dependent diabetics". *Am.J.Epidemiol.* 117:186-192, 1983.
18. BASSO, L.V. & HAVEL, R.J.: "Hepatic metabolism of free fatty acids in normal and diabetic dogs". *J.Clin.Invest.* 49:537-, 1970.
19. BARRETT-CONNOR, E.; GRUNDY, S.M. & HOLD-BROOK, M. "Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community". *Am.J.Epidemiol.* 115:657-, 1982.
20. BRIONES, E.R.; MAO, S.J.T. & PALUMBO, P.M.: "Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes". *Metabolism* 33:42-, 1984.
21. LAAKSO, M. & BARRETT-CONNOR, E.: "Asymptomatic hyperglycemia is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis". *Arteriosclerosis.* 9:665-, 1989.
22. HOWARD B.V.; ET AL.: "Changes in plasma lipoproteins accompany diet therapy in obese diabetics". *Atherosclerosis* 33:445-, 1979.
23. SOSENKO, J.M. ET AL.: "Hyperglycemia and plasma lipid levels. A prospective study of young insulin-dependent diabetic patients". *N.Engl.J.Med.* 302:650, 1980.
24. NIKKILA, E.A.: "High density lipoproteins in diabetes". *Diabetes* 30(suppl.2):82-, 1981.
25. ECKEL, R.H. ET AL.: "High density lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus". *Diabetes* 30: 132-, 1981.
26. PAISEY, R. ET AL.: "The effects of chlorpropamide and insulin on serum lipids, lipoproteins and fractional triglycerides removal". *Diabetologia* 15:81-, 1978.
27. TAYLOR, K.G. ET AL.: "A prospective study of the effects of 12 months treatment on serum lipids and apolipoproteins A-I and B in type 2 (noninsulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 23:507-, 1982.
28. KENNEDY, L. ET AL.: "The effect of intensive dietary therapy on serum high-density lipoprotein cholesterol in patients with type II (noninsulin-dependent) diabetes mellitus. A prospective study. *Diabetologia* 23: 24-, 1982.
29. ABRAMS, J.; GINSBERG, H. & GRUNDY, S.: "Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus". *Diabetes* 31:903-, 1982.
30. DUNN, F.L. ET AL.: "The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein triglyceride metabolism in patients with type II diabetes and marked hypertriglyceridemia". *Metabolism* 33:117-1984.
31. KISSEBAH, A.H. ET AL.: "Plasma low-density lipoprotein transport kinetics in noninsulin - dependent diabetes mellitus". *J.Clin.Invest.* 71:655, 1983.
32. HOWARD, H.V. ET AL. "Very low density lipoprotein triglyceride metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Relationship to plasma insulin and free fatty acids. *Diabetes* 32:271-, 1983.
33. TASKINEN, M.R. ET AL.: "Effects of NIDDM on very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B metabolism. Studies before and after sulfonylurea therapy". *Diabetes* 35: 1268-, 1986.
34. BRUNZEL, J.D.; PORTE, D.J. & BIERMAN, E.L.: "Abnormal lipoprotein-lipase-mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia". *Metabolism* 28:901-, 1979.
35. HAFFNER, S.M. ET AL.: "Retarded chylomicron apolipoprotein B catabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects with lipaemia". *Diabetologia* 26: 349-, 1984.
36. GARG, A. & GRUNDY, S.M.: "Nicotinic acid may not be first line therapy for dyslipidemia in non insulin-dependent diabetes mellitus". *Clin. Res.* 37: 449-, 1989.

Recebido para publicação: 28.06.94.