

Como abordar a dislipidemia da pessoa com Diabetes tipo 2

JAIME BRITO DA TORRE*

RESUMO

Sendo a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) um problema dos Cuidados de Saúde Primários (CSP), é vocação e missão do Médico de Família (MF) a gestão das pessoas e famílias com este problema. Assim, o MF tem a responsabilidade de conhecer os objectivos a atingir e as medidas terapêuticas mais adequadas para promover o controlo metabólico e evitar as complicações inerentes a este tipo de doentes, nomeadamente no que à dislipidemia diz respeito.

A principal causa de morte dos doentes diabéticos é a doença cardiovascular (CV).

A dislipidemia presente na pessoa com DM2 é um dos factores de risco mais importantes para a morbimortalidade na doença cardiovascular (DCV)¹⁻⁶.

A elevação dos triglicéridos (TG), a redução das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e a presença de partículas pequenas e densas das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) características do perfil da dislipidemia diabética (DD) são determinantes no processo de aterogénese acelerada que se verifica nesta dismetabolia.

Ensaios clínicos aleatorizados e controlados realizados com diabéticos tipo 2 revelam que o tratamento da dislipidemia reduz a incidência de eventos coronários fatais e não fatais entre outras manifestações de DCV^{2,15}.

A abordagem da DD apoiada na evidência implicará: 1) categorizar o risco cardiovascular; 2) conhecer o perfil lipídico de todos os doentes diabéticos pelo menos anualmente; 3) instituir terapêutica não farmacológica com modificação do estilo de vida centrada na dieta, no exercício físico e na perda de peso (se necessário); 4) para as pessoas diabéticas sem DCV diagnosticada, apontar para o alvo primário LDL-c inferior a 100 mg/dl, se idade igual ou superior a 40 anos, prescrever tratamento com estatinas para reduzir os valores de LDL-c em 30 a 40% relativamente aos valores basais, se idade inferior a 40 anos, mas o risco é alto devido a outros factores de risco cardiovascular e não se atingirem os valores alvo com a terapêutica não farmacológica de modificação dos estilos de vida, adicionar tratamento farmacológico; 5) para as pessoas diabéticas e DCV diagnosticada, o tratamento com estatinas deve ser prescrito a todas, tendo como objectivo a redução dos valores de LDL-c em 30 a 40% relativamente aos valores basais; 6) reduzir os triglicéridos para valores inferiores a 150 mg/dl e aumentar as HDL-c para valores superiores a 40 mg nos homens e superiores a 50 mg/dl nas mulheres; 7) utilizar fibratos no tratamento da hipertrigliceridemia e da hipocolesterolemia-HDL de diabéticos com DCV diagnosticada e valores de LDL-c dentro ou muito próximo do normal; e 8) considerar terapêutica combinada usando estatinas e outros agentes para redução dos lípidos (fibratos, ezetimibe, niacina e ácidos gordos $\Omega 3$)³ para atingir os valores alvo.

com certeza uma das alterações metabólicas associadas mais importantes se considerarmos a principal causa de morte na DM2 – a doença cardiovascular (DCV)¹. Na realidade, há evidência epidemiológica de que as pessoas com DM2 têm uma maior prevalência de alterações do metabolismo dos lípidos.

Apesar da maioria dos estudos prospectivos incluírem um número pouco significativo de diabéticos, gerando por vezes controvérsia nas suas conclusões, ensaios clínicos aleatorizados e controlados realizados com diabéticos tipo 2 revelam que o tratamento da dislipidemia reduz a incidência de eventos coronários fatais e não fatais entre outras manifestações de morbimortalidade cardiovascular (DCV).

Sendo reconhecido, por todas as sociedades científicas que estudam e emitem recomendações nesta área de conhecimento, o benefício de tratar a dislipidemia das pessoas com diabetes, o Médico de Família (MF) tem a responsabilidade de dominar a abordagem deste problema, conhecendo os objectivos a atingir e as medidas terapêuticas indicadas, para poder tomar decisões clínicas adequadas, baseadas na evidência.

INTRODUÇÃO



DM2 é uma disfunção metabólica heterogênea e multifactorial associada à presença de um grau variável de insulinoresistência. A dislipidemia é

AS CARACTERÍSTICAS DA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA - FISIOPATOLOGIA

As alterações do perfil lipídico na DM2 (Quadro I) consistem no aumento dos

*Médico de Família
Centro de Saúde do Barreiro

QUADRO I

PERFIL LIPÍDICO NA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Colesterol total	Valores normais ou ligeiramente aumentados
HDL-c	Valores diminuídos
LDL-c	Valores normais ou ligeiramente aumentados mas com partículas pequenas e densas, aterogénicas em número elevado
Triglicéridos	Valores aumentados

níveis plasmáticos de triglicéridos (TG) e na redução dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c). Os níveis de colesterol total (CT) e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) são habitualmente semelhantes aos das pessoas não diabéticas, mas a fracção LDL-c é constituída por partículas pequenas e densas, com grande importância no processo de aterogénese.

O padrão dislipidémico presente nos indivíduos diabéticos é parte de um estado de insulinoresistência. Os pacientes que desenvolvem DM2 têm frequentemente dislipidemia na fase prévia de diminuição da tolerância à glicose (DTG). Esta dismetabolia cursa concomitantemente com outras alterações que, no seu conjunto, constituem a síndrome metabólica (Quadro IIa e IIb)^{4,5}, *cluster* de factores de risco cardiovascular, cuja associação tida como entidade, desde os anos 80, tem gerado alguma polémica ultimamente⁶.

Este fenotipo dislipidicoproteico ocorre normalmente em pessoas com obesidade mesentérica de disposição andróide (central), acompanhada de insulinoresistência e hiper-insulinemia compensadora que conduz ao aumento dos níveis de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), de apolipoproteína B (Apo B) e de triglicéridos, diminuindo os níveis de HDL-c e de apolipoproteína A-I (Apo A-I).

Na DD existe um aumento da lipóli-

QUADRO II - A

SÍNDROME METABÓLICA – CRITÉRIOS IDF 2005

- Obesidade central cujos limites variam conforme a etnia (para europeus a medida da circunferência da cintura ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres) e dois ou mais dos seguintes critérios:
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl ou em tratamento específico;
 - HDL-c < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres ou em tratamento específico;
 - Hipertensão arterial sistémica $\geq 135/80$ mm Hg ou em tratamento da hipertensão diagnosticada previamente;
 - Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou DM2 diagnosticada previamente

QUADRO II - B

SÍNDROME METABÓLICA – CRITÉRIOS NCEP/ATPIII

- Obesidade central (perímetro da cintura)
 - Homens ≥ 103 cm
 - Mulheres ≥ 88 cm
 e dois ou mais dos seguintes critérios:
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dl ou em tratamento específico;
 - HDL-c < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres ou em tratamento específico;
 - Hipertensão arterial sistémica $\geq 130/85$ mm Hg ou em tratamento da hipertensão diagnosticada previamente;
 - Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou DM2 diagnosticada previamente

IIa - Adaptado de IDF *Global Guidelines for Type 2 Diabetes*²

IIb - Adaptado de NCEP/ATPIII⁷

se, nomeadamente nos depósitos de gordura abdominal, com elevação dos ácidos gordos livres (AGL) em circulação e o seu aporte ao fígado, o que determina um aumento da síntese e secreção hepáticas das VLDL e de TG com diminuição das HDL-c e aparecimento de partículas LDL pequenas e densas.

Vários mecanismos podem explicar o desenvolvimento das complicações macrovasculares na DD: 1) a glicação não enzimática das lipoproteínas, com formação de produtos avançados da glicação não enzimática (AGE – *advanced glycation end products*); 2) o *stress oxi-*

dativo com aumento dos agentes oxidantes e diminuição dos anti-oxidantes 3) A auto-oxidação da glicose, a glicação não enzimática das proteínas ou a acumulação do sorbitol. A activação da proteína quinase C, importante factor mitogénico e o aumento da produção de diversos factores de crescimento, com influência nas células musculares lisas, são outros mecanismos que explicarão a aterogénese da dislipidemia diabética.

ABORDAGEM DA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA DETECÇÃO, RISCO E OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS

O controlo da glicemia, a dieta, o exercício e o controlo do peso devem fazer parte de uma primeira abordagem, mas isso é muitas vezes insuficiente para re-

duzir de forma importante a DCV.

O UKPDS (*United Kingdom Prospective Study*)⁷ revelou que o controlo agressivo da glicemia reduz essencialmente as complicações microvasculares da DM2 mas não parece prevenir significativamente as macrovasculares.

A prevenção das complicações macrovasculares passa pela identificação e tratamento de outros factores de risco (Quadro III), incluindo a dislipidemia.

Sabendo-se que tantos estudos de prevenção primária como de prevenção secundária evidenciaram que o tratamento da dislipidemia reduz a DCV do doente diabético^{10,11,13,15,25,26,27,41,42,44,45}, o MF deve conhecer o perfil lipídico – CT, HDL-c, LDL-c, TG – de todos os seus doentes diabéticos^{1,2}.

Os objectivos terapêuticos alvo aconselhados para os valores das diferentes lipoproteínas que agravam o risco (Quadro IV) baseiam-se nas referências mais importantes para a abordagem das dislipidemias – o Terceiro Painel de Tratamento de Adultos do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol dos Estados Unidos da América (NCEP/ATPIII)¹², as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA)¹ e as da Federação Internacional de Diabetes (IDF)².

As LDL-c estão identificadas como o principal alvo da terapêutica da dislipidemia. As indicações para iniciar o tratamento dependem da categoria de risco identificada para o doente (Quadro V).

QUADRO III

PRINCIPAIS FACTORES DE RISCO PARA DOENÇA CORONÁRIA (DC) EXCLUINDO LDL-C

- Tabagismo
- Hipertensão arterial – TA \geq 140/90 mm Hg ou com medicação anti-hipertensiva
- HDL-c <40 mg/dl
- História familiar de DC prematura (DC em familiares do sexo feminino de 1º grau e <65 anos, DC em familiares do sexo masculino de 1º grau e <55 A)
- Idade (mulheres > 55 A, homens > 45 A)

Adaptado de NCEP/ATPIII¹²

QUADRO IV

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS PARA OS VALORES DAS LIPOPROTEÍNAS NA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA¹

	NCEP-ATP III / ADA	IDF
LDL-c	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)	<95 mg/dl (2,5 mmol/dl)
Triglicéridos	<150 mg/dl (<1,7 mmol/l)	<200 mg/dl (2,3 mmol/dl)
HDL-c	>40 mg/dl ⁱⁱ (>1,0 mmol/l)	>39 mg/dl (>1,0 mmol/l)

Adaptado de ADA Standards of Medical Care¹ e de IDF Global Guideline for Type2 Diabetes²

ⁱ As recomendações do NCEP/ATPIII sugerem que, nos doentes com triglicéridos \geq 200 mg/dl, o «colesterol não-HDL» (CT – HDL) pode ser usado. O objectivo a atingir é um valor igual ou inferior a 130 mg/dl

ⁱⁱ Para as mulheres foi sugerido que o objectivo deveria ser de 50 mg/dl.

QUADRO V

CATEGORIAS DE RISCO E O INÍCIO DO TRATAMENTO SEGUNDO OS VALORES DAS LDL-C

Categoria de risco	Nível de colesterol LDL (mg/dL)		
	Alvo (mg/dl)	Iniciar MTEV (mg/dl)	Considerar terapêutica farmacológica (mg/dl)
Alto risco: DC ou equivalentes a DC em termos de risco (risco a 10 anos >20%)	<100 (meta opcional <70)	100	≥100 ⁱ (se <100: considerar opções farmacológicas)
Risco moderadamente elevado: 2 ou + factores de risco (risco a 10 anos de 10% a 20%) ⁱⁱ	<130 ⁱⁱⁱ	≥130 ^{iv}	≥130 (se 100 a 129: considerar opções farmacológicas) ^v
Risco moderado: 2 ou + factores de risco (risco a 10 anos <10%)	<130	≥130	≥160
0-1 Factor de risco 2 ou + factores de risco ^{vi} (risco a 10 anos de 10% a 20%) ^{ix}	<160	≥160	≥190 (160-189: fármaco de redução de LDL-c opcional)

Adaptado de Scott M. Grundy et al.¹³

ⁱ Quando se emprega a terapêutica para a redução de LDL, aconselha-se a regulação da intensidade da terapêutica de modo a que esta seja suficiente para atingir uma redução de pelo menos 30 a 40% dos valores de LDL-c basais. O risco muito elevado favorece a meta opcional para o LDL-c <70 mg/dl e, em doentes com triglicérides elevados, para o colesterol não-HDL <100 mg/dl.

ⁱⁱ Podem encontrar-se dispositivos electrónicos de cálculo de risco a 10 anos em www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol

ⁱⁱⁱ Meta opcional: LDL-c <100

^{iv} Qualquer pessoa de alto risco ou de risco moderadamente elevado com factores de risco relacionados com o estilo de vida (obesidade, inactividade física, valores elevados de triglicérides, HDL-c baixo ou síndrome metabólica) deverá efectuar Modificações Terapêuticas do Estilo de Vida (MTEV) para controlar estes factores de risco, independentemente do valor de LDL-c.

^v No caso de indivíduos de risco moderadamente elevado, com valores de LDL-c entre 100 e 129 mg/dl basais ou durante a terapêutica associada ao estilo de vida, o início de um fármaco de redução de LDL-c, para alcançar valores inferiores a 100 mg/dl, constitui uma opção terapêutica com base nas evidências de ensaios clínicos.

^{vi} Quase todas as pessoas com 0 a 1 factor de risco têm um risco a 10 anos inferior a 10% pelo que não será necessário fazer o cálculo do risco.

Considera-se DC quando estão presentes antecedentes de enfarte do miocárdio, angina instável, angina estável, procedimentos nas artérias coronárias (angioplastia ou cirurgia de *bypass* coronário) ou evidência de isquemia do miocárdio clinicamente significativa.

Para o NCEP/ATPIII e a ADA, a dia-

betes é considerada como um dos equivalentes de DC (Quadro VI), ou seja, as pessoas com DM2 são classificadas como doentes de alto risco (Quadro VII).

O NCEP/ATPIII sugere ainda um novo marcador de risco – o nível de não-HDL – calculado pela diferença entre CT e HDL-c – se TG com valor ≥ 200 mg/dl (Quadro VII).

E classifica os triglicérides, as HDL e as LDL (Quadro VIII).

QUADRO VI

EQUIVALENTES DE DOENÇA CORONÁRIA (DC)

- Risco de D. Coronária >20% aos 10 anos, 2 ou mais factores de risco (*Score* de Framingham)
- Diabetes
- Doença arterial periférica
- Aneurisma da aorta abdominal
- Doença arterial carotídea

Adaptado de NCEP/ATPIII⁸

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

As modificações terapêuticas dos estilos de vida (MTEV) constituem o primeiro passo para o controlo da DD. As pessoas com D2 sujeitas a intervenção no que respeita a dieta, exercício físico,

QUADRO VII

CATEGORIAS DE RISCO E OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS PARA LDL-C E NÃO-HDL-Cⁱ

Categoria de risco	Objectivo para LDL-c (mg/dl)	Objectivo para não-HDL-c (mg/dl)
Risco baixo/moderado – Risco de DC <10% aos 10 anos, <2 factores de risco	<160	<190
Risco moderado/alto – Risco de DC de 10 a 20% aos 10 anos, 2 ou + factores de risco	<130	<160
Alto risco – Presença de DC ou equivalentes de DC	<100	<130

Adaptado de NCEP/ATPIII⁸

ⁱ As recomendações do NCEP/ATPIII sugerem que, nos doentes com triglicéridos > ou = 200 mg/dl, o «colesterol não-HDL» (CT – HDL) pode ser usado. O objectivo a atingir é um valor igual ou inferior a 130 mg/dl.

QUADRO VIII

CLASSIFICAÇÃO LÍPIDOS/LIPOPROTEÍNAS
SEGUNDO O NCEP/ATP III

Triglicéridos (mg/dl)	Classificação
<150	Normal
150-199	Limítrofe elevado
200-499	Elevado
≥500	Muito elevado
HDL-c (mg/dl)	–
<40	Baixo
≥60	Elevado
LDL-c	–
<100	Ótimo
100-129	Próximo do ótimo
130-159	Limítrofe elevado
160-189	Elevado
≥190	Muito elevado

Adaptado de NCEP/ATPIII⁸

perda de peso e cessação tabágica melhoram o seu perfil lipídico¹.

Vários estudos epidemiológicos revelam que uma dieta com redução de gorduras saturadas e colesterol^{14,15}, perda de peso se necessário (se índice de massa corporal – IMC > 25 kg/m²)¹⁶ e o exercício físico^{1,2} melhoram o perfil lipídico dos doentes com diabetes.

Um modelo de intervenção por passos como o proposto pelo NCEP/ATPIII parece ser adequado para fazer a modifica-

ção do estilo de vida e com isso melhorar os níveis de lípidos e lipoproteínas:

- Visita 1 – Iniciar terapia de modificação do estilo de vida: 1) enfatizando a necessidade de redução da ingestão de gordura saturada e colesterol; 2) encorajando actividade física moderada; 3) considerando referência para dietista/nutricionista;

- Visita 2 (cerca de 6 semanas depois) – Avaliar os valores LDL-c e, se valores de LDL-c estiverem mal controlados: 1) reforçar a importância da dieta; 2) prescrever dieta adequada; 3) reforçar e prescrever exercício aeróbio com progressão da frequência e duração (cerca de 30-45'/dia, 5 dias/semana)², 4) considerar referência para dietista/nutricionista;

- Visita 3 (cerca de 6 semanas depois) – Avaliar os valores LDL-c e, se valores de LDL-c estiverem mal controlados: 1) avançar com tratamento mais agressivo incluindo o tratamento farmacológico (que já pode ter sido iniciado consoante os valores iniciais de LDL-c, HDL-c, TG e a categoria de risco do doente); 2) intensificar a intervenção sobre dieta, exercício físico e controlo de peso; 3) considerar referência para dietista/nutricionista.

As visitas seguintes serão de monitorização e, como referência, terão uma periodicidade de 4 a 6 meses.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

As orientações internacionais de referência identificam as LDL-c como principal marcador de risco^{1,17}, através de estudos que revelam de uma forma consistente a associação entre a redução dos níveis daquela lipoproteína e a diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular nos doentes diabéticos¹⁸, pelo que um dos objectivos principais da terapêutica deverá passar por reduzir as LDL-c, utilizando o tratamento farmacológico quando o tratamento não farmacológico se revela insuficiente.

Os fármacos que mostram maior efectividade para a redução das LDL-c são os inibidores da HMG (hidroximetil glutaril) CoA redutase – as estatinas.

Em 1998, Haffner et al.¹⁹ evidenciaram um risco de DCV semelhante para os indivíduos com DM2 sem DC e para os não diabéticos com DC prévia²⁰. As recomendações do NCEP/ATPIII de 2001, já revistas¹², não focam a questão da diferença entre prevenção primária e secundária, mas enfatizam a necessidade de um terapêutica agressiva para os doentes diabéticos, classificando-os na categoria de alto risco para DCV. As mais recentes posições da ADA¹ reforçam aquele conceito e ficaríamos com a tarefa de tomada de decisão clínica facilitada se outros estudos²¹ não contrariassem Haffner, revelando que as pessoas com DM2 sem diagnóstico de DC têm um risco cardiovascular inferior às que apresentam doença coronária prévia.

Assim, antes de tomar a decisão de prescrever estatinas, o MF deveria considerar a avaliação do risco cardiovascular dos doentes diabéticos com base em cálculos que levam em consideração outros factores de risco, com ponderações propostas a partir de estudos prévios. Uma das tabelas de cálculo que se

utiliza é o *Framingham Risk Score (FRS)*, que nos dá o risco de evento cardíaco maior aos 10 anos. O FRS coloca alguns problemas do ponto de vista da evidência, já que se baseia em dados observacionais e não considera alguns factores de risco importantes. O *NICE Group (National Institute for Clinical Excellence)* do Reino Unido) também propôs um método de cálculo que se verificou ter algumas limitações ao subestimar o risco²². Parece que o cálculo do risco baseado no estudo UKPDS – *UKPDS risk engine*³⁷ – será uma boa abordagem ao risco cardiovascular por estar adequado a uma população diabética. Outras equações de cálculo do risco como *WHO-MONICA Project*²³ e do *SCORE Project*²⁴ poderão ter interesse por estarem adaptados a populações europeias, enfermado contudo, como todos os outros, de alguns problemas, pois não consideram todos os factores de risco CV e, um aspecto não desprezível, não se adaptando ao perfil de DCV da população portuguesa.

Esta dificuldade de aplicação de tabelas de cálculo na prática clínica pode simplificar-se se, quando questionamos a indicação para a pessoa diabética fazer uma estatina como prevenção primária de DCV, perguntarmos se existe algum doente diabético com um risco tão baixo que não deva receber tratamento farmacológico adequado.

Os estudos mais recentemente publicados indicam-nos uma postura agressiva na abordagem dos doentes de alto risco independentemente da idade, do sexo ou da etnia²⁵.

Em 2002 foram publicados dois estudos importantes – o PROSPER²⁶ e o HPS²⁷. O PROSPER estudou a redução da DCV em 5.804 doentes com idades compreendidas entre os 70 e os 82 anos, tratados com pravastatina (40 mg/dia) contra placebo, tendo permitido concluir que o tratamento com estatinas também beneficia os indivíduos idosos. O HPS estudou a redução de

DCV em 20.536 doentes, dos quais 5.936 com diabetes, com idades entre os 40 e os 80 anos, tratados com sinvastatina (40 mg/dia) contra placebo. Os investigadores do HPS¹⁸ demonstraram que a terapêutica com sinvastatina é eficaz em doentes diabéticos, reduzindo as taxas de eventos coronários e AVC, incluindo aqueles sem DC manifesta e naqueles com valores baixos de LDL-c. Os maiores achados do HPS foram a verificação de que, com a utilização das estatinas, se obtém: 1) redução de risco cardiovascular para qualquer nível de LDL-c; 2) redução do risco CV para os indivíduos com valores de LDL < 100 mg/dl; 3) benefício mesmo para os doentes idosos; e 4) benefício para os doentes diabéticos.

Em 2003 e 2004, publicaram-se dois novos estudos de relevo, apoiando a decisão clínica da utilização de estatinas com o objectivo de uma redução substancial das LDL-c – o ASCOTT-LLA²⁸ e o PROVE-IT²⁹. É de salientar que, nos estudos referenciados que incluíam diabéticos, o objectivo não foi estudar o efeito das estatinas naquele tipo de doentes. Os resultados e as conclusões apresentados resultam de análises *post hoc* do subgrupo de doentes que tinham diabetes ao serem seleccionados para os estudos. Pelo contrário, o CARDS³⁰ foi um ensaio clínico desenhado para estudar a acção de uma estatina na redução de DCV em doentes com DM2. O estudo foi suspenso prematuramente devido aos bons resultados, tendo-se verificado a segurança e a eficácia da atorvastatina (10 mg/dia) na redução do 1º evento cardiovascular, incluindo AVC. A ideia sugerida pelo HPS e pelo PROVE-IT, de que quanto mais baixo melhor relativamente aos valores de LDL-c, pareceria confirmada com o TNT (*Treating to New Targets*)³¹ que revelou uma redução de 22% no risco de eventos cardiovasculares do grupo de doentes que recebeu 80 mg de atorvastatina contra o daqueles que re-

cebeu 10 mg, mas verificou-se não existir diferença significativa na mortalidade global, já que o grupo da terapêutica mais intensiva revelou um acréscimo de mortalidade de causa não cardiovascular.

Existe pois evidência de que há uma associação entre a redução percentual de LDL-c e o risco de DCV, verificando-se que, por cada redução de 1% dos valores de LDL-c, o risco relativo de eventos coronários decrescia cerca de 1%. Os dados do HPS sugerem que esta relação se verifica mesmo para valores de LDL-c inferiores a 100 mg/dl.

Para além das LDL-c, existem outros alvos lipídicos, entre os quais temos o colesterol não-HDL (calculado pela diferença entre o CT e o HDL-c). Este marcador secundário de risco CV tem interesse para os doentes com valores de TG \geq 200 mg/dl (Quadro VII). Sendo a DD caracterizada por hipertrigliceridemia e por hipocolesterolemia HDL-c, os outros alvos lipídicos ficam assim identificados. Embora não haja evidência que revele um valor específico definido para o aumento do HDL-c³², os valores alvo estão formalmente definidos (Quadro IV) e ensaios clínicos mostraram elevação de HDL-c e diminuição dos triglicérides com redução do risco CV com a utilização de fibratos^{33,34}. O *FIELD Study*^{xxxv} avaliou o efeito do fenofibrato na MMCV em doentes com dislipidemia diabética, pretendendo reconfirmar que os objectivos terapêuticos deverão incluir a HDL-c e os TG. Apesar das grandes expectativas, o FIELD revelou que o fenofibrato não reduziu significativamente o risco de mortalidade coronária, apesar da redução da taxa do total de eventos CV, nomeadamente enfarte de miocárdio não fatal e revascularização. A elevada percentagem de indivíduos do grupo placebo que iniciou estatinas no decurso do estudo poderá ter mascarado a dimensão do benefício.

Verifica-se que a evidência para a utilização de fibratos não é tão forte como

para a utilização de estatinas. No entanto, os fibratos podem ter um papel adjuvante no tratamento de doentes com DD em associação com as estatinas. O perigo de miopatia com esta associação não é de considerar se for usado o fenofibrato, pois este não interfere com o catabolismo das estatinas²⁶.

Para a elevação do HDL-c, o ácido nicotínico provou o seu efeito benéfico na redução do risco de DCV, tanto utilizando-o em monoterapia como associando-o com estatinas²⁷, desde que tolerados os efeitos acessórios (ex: *flush*)⁵¹. O estudo ADVOCATE³⁸ revela que a associação de ácido nicotínico (niacina) com uma estatina determina uma redução substancial de LDL-c e uma elevação marcada de HDL-c.

COMO ACTUAR NA PRÁTICA?

Dependendo da severidade da dislipidemia, deve iniciar-se a terapêutica farmacológica considerando a introdução prévia das modificações terapêuticas dos estilos de vida que evidenciaram melhorar o perfil lipídico do diabético e o controlo do metabolismo glucídico.

Nos adultos com diabetes, a terapia de 1ª linha será baixar os níveis de LDL-c para valores inferiores a 100 mg/dl.

Se diabetes sem DCV pré-existente, a intervenção no estilo de vida deve ser iniciada e a terapia farmacológica deverá sê-lo se os valores forem iguais ou superiores a 130 mg/dl. Para os pacientes com diabetes e DCV e um LDL-c >100 mg/dl, a terapia farmacológica deverá ser iniciada simultaneamente com a intervenção nos estilos de vida. A terapia adequada para reduzir as LDL-c consiste em utilizar um inibidor da HMG-CoA (estatina).

Após alcançado aquele objectivo, devemos rever os valores de TG e HDL-c, considerando que os objectivos terapêuticos a atingir são <150 mg/dl para os TG e >40 mg/dl para as HDL-c nos

homens e >50 mg/dl nas mulheres.

O tratamento com estatinas reduz os valores de triglicéridos sem subida significativa dos níveis de HDL-c. Se os valores de HDL-c não atingem os objectivos terapêuticos preconizados, deve utilizar-se um derivado do ácido fibríco como o fenofibrato (segundo o *Field Study*) ou a niacina, em pacientes com valores de LDL-c entre 100-129 mg/dl, sem esquecer que, para reduzir os TG, é muito importante o controlo da glicemia.

A combinação de estatina e fibrato resulta numa melhoria da DD em todos os aspectos, no entanto esta associação ainda não foi avaliada do ponto de vista do benefício/risco. Estudos recentes parecem revelar que o fenofibrato será mais seguro que o gembibrozil para associação, devendo ter sempre presente o risco de miosite, rabdomiólise e alterações dos enzimas hepáticos.

Acima de tudo, nas pessoas com DM2 e dislipidemia, o tratamento deve ir para além do mero controlo da glicemia. A dislipidemia e a hipertensão são parte integrante da DM2 e estão fortemente ligadas à maior causa MMCV neste tipo de doentes. A redução agressiva dos lípidos deve ser considerada uma componente da terapia importante nesta população de doentes.

RECOMENDAÇÕES GED/APMCG 2006 PARA A ABORDAGEM DA DISLIPIDEMIA EM ADULTOS DIABÉTICOS

Rastreio:

- O perfil lipídico (CT, HDL-c, LDL-c, TG) deve ser requisitado pelo menos uma vez por ano ou mais, se for necessário atingir objectivos terapêuticos.

Objectivos terapêuticos e

Tratamento:

- Terapêutica não farmacológica com modificação do estilo de vida centrada na dieta, no exercício físico e na perda

de peso (se necessário) deve ser prescrita;

- Para as pessoas diabéticas sem DCV diagnosticada:

- LDL-c < 100 mg/dl (2.6 mmol/l);
- Se idade ≥ 40 anos, está indicado tratamento com estatinas para reduzir valores de LDL-c em 30 a 40% relativamente aos valores basais;
- Se idade < 40 anos, mas o risco é alto devido a outros factores de risco cardiovascular e não atingiram os valores alvo com a terapêutica não farmacológica de modificação dos estilos de vida, está indicada a adição de tratamento farmacológico.

- Para as pessoas diabéticas e DCV diagnosticada:

- O tratamento com estatinas está indicado para todas, tendo como objectivo a redução dos valores de LDL-c em 30 a 40% relativamente aos valores basais;
- Deve considerar-se um alvo para LDL-c < 70 mg/dl (1.8 mmol/l), prescrevendo doses altas de estatinas, nas pessoas de muito alto risco.
- Está indicado reduzir os TG < 150 mg/dl e aumentar as HDL-c > 40 mg/dl para os homens e > 50 mg/dl para as mulheres.
- No tratamento da hipertrigliceridemia e da hipocolesterolemia-HDL de diabéticos com DCV diagnosticada e valores de LDL-c dentro ou muito próximo do normal, deve utilizar-se fibratos.
- Uma terapêutica combinada usando estatinas e outros agentes para redução dos lipídios com cuidado para atingir os valores alvo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. Diabetes Care 2006 Jan; 29 (Suppl 1): S4-S42.

2. 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 Apr; 20 (4): 614-20.

3. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.

4. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee SZ, Thomas GN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. Int J Obes Relat Metab Disord 2001 Dec; 25 (12): 1782-8.

5. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Am J Med 2003 Dec 8; 115 Suppl 8A: 24S-28S.

6. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005 Sep; 28 (9): 2289-304.

7. Grundy SM, Becker D, Clark LT, on behalf of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2002.

8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 Sep 12; 352 (9131): 837-53.

9. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 1993 Jun 16; 269 (23): 3015-23.

10. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998 Nov 5; 339 (19): 1349-57.

11. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al.

Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999 Dec 13-17; 159 (22): 2661-7.

12. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16; 285 (19): 2486-97.

13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004 Aug 4; 44 (3): 720-32.

14. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999 Apr; 69 (4): 632-46.

15. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997 Mar 18; 95 (6): 1683-5.

16. Canadian Diabetes Association Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Screening and prevention. *Can J Diabetes* 2003; 27 (Suppl 2): S10-3.

17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55. Management of Diabetes, 2001.

18. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 Jun 14; 361 (9374): 2005-16.

19. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23; 339 (4): 229-34.

20. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial

infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000 Aug 29; 102 (9): 1014-9.

21. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002 Apr 20; 324 (7343): 939-42.

22. McIntosh A, Hutchinson A, Feher G, Durrington P, Elkeles R, Hitman GA, et al. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: Lipids management. Sheffield: SCHARR, University of Sheffield; 2002.

23. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mahonen M, Tuomilehto J, Asplund K. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003 Aug; 34 (8): 1833-40.

24. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 Jun; 24 (11): 987-1003.

25. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002 Dec 8; 288 (23): 2998-3007.

26. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23; 360 (9346): 1623-30.

27. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6; 360 (9326): 7-22.

28. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5; 361 (9364): 1149-58.

29. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8; 350 (15): 1495-504.
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil A, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Aug 21-27; 364 (9435): 685-96.
31. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 7; 352 (14):1425-35.
32. Dean BB, Borenstein JE, Henning JM, Knight K, Merz CN. Can change in high-density lipoprotein cholesterol levels reduce cardiovascular risk? *Am Heart J* 2004 Jun; 147 (6): 966-76.
33. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987 Nov 12; 317 (20): 1237-45.
34. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999 Aug 5; 341 (6): 410-8.
35. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Nov 26; 366 (9500): 1849-61.
36. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002 Nov; 30 (11): 1280-7.
37. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MS, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001 Nov; 345 (22):1583-92.
38. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, White TE, Kashyap ML, Hutcheson AG, et al. Comparison of once-daily, niacin extended release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003 Mar 15; 91 (6): 667-72.