

Benefícios da Atividade Física no Perfil Lipídico de Pacientes Com Diabetes Tipo 1

artigo original

RESUMO

Avaliamos a resposta do perfil lipídico a uma intervenção não-farmacológica de curta duração, e investigamos se alterações nas lipoproteínas estavam presentes, antes da nefropatia diabética (ND) clínica, em 46 pacientes jovens com diabetes tipo 1 (DM1), com idade de $15,5 \pm 1,5$ anos submetidos a um programa de 8 dias de dieta apropriada e exercícios, durante controle glicêmico estável (glicemia média $110,3 \pm 27,1$ mg/dl e HbA1c $6,9 \pm 1,3\%$). No início, 65% dos jovens apresentavam colesterol total ≥ 160 mg/dl (IC 95% 0,51-0,78), enquanto que ao final somente 38% (IC 95% 0,24-0,51) tinham tais níveis. A melhora no perfil lipídico foi ainda melhor para a fração LDL, considerando que inicialmente 67% mostravam valores acima de 100 mg/dl (IC 95% 0,55-0,78) e 24% (IC 95% 0,12-0,36) ao final. Valores de HDL-colesterol subnormais (≤ 40 mg/dl) ocorreram em 38% (95% IC 0,24-0,51) e 11% (IC 95% 0,02-0,20) deles, no início e final do período. A razão albumina/creatinina média foi $9,0 \pm 8,0$ mg/g de creatinina. Encontramos fracas correlações entre a razão albumina/creatinina e os níveis de colesterol total ($r = 0,21$), LDL ($r = 0,24$), VLDL ($r = 0,30$), HDL ($r = -0,17$) e de triglicérides ($r = 0,31$). Dentro da faixa de referência de albuminúria, não foi encontrada nenhuma associação entre a excreção urinária de albumina e os níveis de lipídeos nos pacientes com DM1 estável. Um programa de exercícios regulares é eficaz em otimizar o perfil lipídico nestes pacientes, independentemente do controle glicêmico. Nossos dados não apoiam a hipótese de que mudanças no metabolismo lipídico precederiam a microalbuminúria no curso da ND. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/1:49-54)

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Perfil lipídico; Exercício; Excreção urinária de albumina

ABSTRACT

Benefits of Physical Activity on the Lipid Profile of Type 1 Diabetic Subjects.

We assessed the response of lipid profile to short-term non-pharmacological intervention and investigated if lipoprotein abnormalities were present before overt diabetic nephropathy (DN) in 46 type 1 diabetic (DM1) youngsters aged 15.5 ± 1.5 yrs. They were submitted to a 8-day program of adequate diet and exercise, during stable glycemic control (mean glycemia 110.3 ± 27.1 mg/dl and HbA1c $6.9 \pm 1.3\%$) to minimize the influence of disturbed glucose homeostasis on urinary albumin excretion and lipid profile. Mean albumin-to-creatinine ratio was 9.0 ± 8.0 mg/g creatinine. At the beginning of the program, 65% of the subjects had total cholesterol ≥ 160 mg/dl (95% CI 0.51-0.78), whereas only 38% (95% CI 0.51-0.24) maintained such levels at the end. The improvement in lipid profile was even better concerning LDL fraction, considering that initially 67% of the subjects showed values ≥ 100 mg/dl (95% CI 0.55-0.78) and 24% (95% CI 0.12-0.36) at the end. Initial HDL-cholesterol was ≤ 40 mg/dl in 38% (95% CI 0.24-0.51) and in 11% (95% CI 0.02-0.20) at the end. In addition, HDL-cholesterol increased significantly. Poor correlations were found between albumin-to-creatinine ratio and total cholesterol ($r = 0.21$), LDL ($r = 0.24$), VLDL ($r = 0.31$), HDL ($r = -0.17$) and triglycerides levels ($r = 0.31$). A regular exercise program is effective on optimizing lipid profile in DM1

**Cristina Khawali
Adagmar Andriolo
Sandra Roberta G. Ferreira**

Disciplina de Endocrinologia (CK), Departamento de Clínica Médica (AA) e Departamento de Medicina Preventiva (SRGF) da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.

Recebido em 03/06/02

Revisado em 08/10/02

Aceito em 23/01/03

youngsters independently of glycemic control. Since within the normal range of albuminuria no association of urinary albumin excretion and lipids was found in subjects with stable DM1, our data did not support that lipid metabolism changes might precede microalbuminuria in the course of DN. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/1:49-54)

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; Lipid profile; Exercise; Urinary albumin excretion

OS PRINCIPAIS PREDITORES DE NEFROPATIA diabética (ND) são o controle glicêmico e a duração da doença; predisposição genética à hipertensão pode conferir também um aumento no risco (1,2). Hipertensão arterial no diabetes tipo 1 (DM1) desenvolve-se paralelamente à proteinúria, mas a elevação na pressão sistêmica pode também ser encontrada antes de qualquer indicio de déficit na função renal. Se mudanças hemodinâmicas precedem a perda urinária de proteínas ou são conseqüências da disfunção renal ainda é ponto de discussão (3). A relação entre distúrbios no metabolismo lipídico e a nefropatia é ainda mais controversa. Alguns pesquisadores consideram os níveis de colesterol como um importante fator de risco para ND (4). De fato, estudos mostraram que a hiperlipemia e a obesidade estavam associados com glomeruloesclerose (5,6). Em concordância, Basdevant e cols. relataram associação significativa entre microalbuminúria e níveis séricos de colesterol e apolipoproteína B em pacientes obesos normotensos não-diabéticos (7). Anormalidades lipídicas contribuiriam para o dano renal por mecanismos similares ao processo aterogênico, no qual certas frações das lipoproteínas danificam os macro e microvasos, acelerando a glomeruloesclerose e provocando a microalbuminúria (8). Tal hipótese foi reforçada por um estudo prospectivo no qual um perfil lipídico anormal precedia a perda proteica, atribuindo ao LDL-colesterol um papel preditivo de microalbuminúria (1). Concentrações discretamente elevadas de lipoproteínas no início do curso da doença poderiam se constituir em fatores de risco para doença cardiovascular. Por outro lado, o aumento na síntese de lipoproteínas, secundária à perda urinária de proteínas (tal como observado na síndrome nefrótica) foi postulado como um determinante do perfil aterogênico, encontrado em pacientes microalbuminúricos (9). Independente do fato de estar claro ou não se dislipidemia relacionada à ND é causa ou conseqüência da disfunção renal, sua detecção é essencial para retardar a progressão desta complicação crônica do DM.

Crianças diabéticas tipo 1 normoalbuminúricas apresentaram níveis mais baixos de HDL-colesterol e mais altos de triglicérides quando comparadas a crianças

da mesma idade não-diabéticas. Estes achados foram atribuídos ao controle glicêmico precário (10), uma vez que a insulinopenia é capaz de provocar diminuição na atividade da lipase lipoprotéica. Além disso, níveis aumentados de colesterol total e LDL também são encontrados em crianças diabéticas com mau controle (11,12). Poucos dados são disponíveis, com relação à proporção destas crianças cujos níveis lipídicos seriam beneficiados pela melhora no controle glicêmico.

O impacto das lipoproteínas elevadas e da albuminúria para o prognóstico cardiovascular das crianças diabéticas é indubitavelmente desfavorável. Tais anormalidades podem ser modificadas por medidas terapêuticas adequadas. Alterações no estilo de vida de indivíduos com diabetes tipo 1, dieta com menores conteúdos de gordura saturada e aumento da atividade física, mostraram-se eficazes em melhorar o controle glicêmico e o perfil lipídico, a longo prazo e independente das alterações nas doses de insulina (13).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a resposta do perfil lipídico de jovens com DM1 a uma intervenção não-farmacológica de curto prazo. Em adição, investigamos se anormalidades nas lipoproteínas estavam presentes antes da ND clínica quando discretos aumentos na excreção urinária de albumina poderiam ser potencialmente revertidos.

Pacientes e Métodos

Noventa e um jovens diabéticos (46 meninos e 45 meninas, idades entre 13 e 18 anos), que participavam de um acampamento educativo, organizado pela Universidade Federal de São Paulo e a Associação de Diabetes Juvenil, foram convidados a participar deste estudo. Este foi aprovado pelo Comitê de Ética, e consentimento informado foi obtido dos pais ou responsáveis dos participantes. Os critérios de inclusão foram glicose-hemoglobina < 9% e glicemia capilar de jejum < 180mg/dl nos dias de coleta de sangue e urina. Nenhum dos jovens apresentava outra doença além do DM e não estava tomando outra medicação além da insulina. A maioria dos jovens praticava atividade física por cerca de uma hora, duas a três vezes por semana. Meninas menstruadas foram excluídas do estudo. A pressão arterial, a fundoscopia e o exame comum de urina precisavam ser normais nas vésperas do evento, e os jovens não poderiam ter qualquer sinal ou sintoma de neuropatia diabética. Nefropatia clínica foi previamente excluída por análise quantitativa. Durante o acampamento, as amostras de urina foram rastreadas para a presença de proteínas e células usando-se a técnica *disptick* (Multistix®, Bayer Laboratories). Células sanguíneas na urina foram interpretadas como possível

presença de infecção do trato urinário, e estes jovens foram excluídos do protocolo. Dos 91 jovens inicialmente convidados, 71 preencheram totalmente os critérios de inclusão, mas 25 foram posteriormente excluídos. As razões para a exclusão foram: não aderência ao programa de exercícios (n = 11), controle glicêmico instável (n = 10), menstruação (n = 2) e amostras inadequadas de sangue (n = 2).

Protocolo

O programa educacional incluía dieta apropriada, de acordo com as recomendações da *American Diabetes Association* (14) e que era igual na distribuição dos macronutrientes a que os jovens praticavam em suas casas; atividade física regular, monitorização da glicose capilar (*Advantage® reflectance meter*, Roche Laboratories), pelo menos quatro vezes ao dia, antes das refeições (café, almoço, jantar e ceia) e insulino-terapia intensificada. Os jovens participantes do protocolo de estudo se exercitavam três vezes ao dia, com duração de 50 minutos cada sessão, com predomínio de exercícios aeróbicos (caminhadas, corridas, dança e esportes coletivos). O programa de exercícios incluía atividades aeróbicas à 60-70% da frequência cardíaca máxima, ajustada à idade. Os jovens receberam pelo menos duas aplicações diárias de insulina de ação intermediária e foram suplementados com insulina regular ou análogo ultra-rápido de acordo com a monitorização de glicemia capilar, realizada quatro vezes ao dia, para assegurar um bom controle metabólico durante o período. A média destas glicemias foi empregada para representar o controle glicêmico diário de cada paciente. Aqueles jovens que tinham glicemia média $\leq 150\text{mg/dl}$ no primeiro e último dias do programa foram considerados "controlados" (n = 46) e incluídos na análise estatística. Como a influência do mau controle glicêmico foi minimizada, os efeitos do exercício e da dieta sobre a excreção urinária de albumina e o perfil lipídico foram assegurados.

Peso e altura foram obtidos na primeira manhã do programa e índice de massa corporal foi calculado como peso (kg) dividido pela altura (m) ao quadrado. No primeiro e último dias, também uma amostra da primeira urina da manhã e de sangue após 12 horas de jejum foram coletadas. Albumina e creatinina urinárias foram determinadas imediatamente após a coleta usando-se o *DCA 2000® microalbumin/creatinine assay system* (Bayer Diagnostica). Aliquotas de soro foram congeladas e estocadas por um período máximo de 30 dias, para futura determinação do perfil lipídico.

Microalbuminúria estava presente nos jovens com razão albumina/creatinina (A/C) dentro do in-

tervalo de 30 a 300mg/g de creatinina (15). O sistema *microalbumin/creatinine* do *DCA 2000®* detecta albumina por imunoturbidimetria e mede a creatinina colorimetricamente usando a reação de Benedict Behre. O *DCA 2000®* foi também usado para determinar a hemoglobina glicosilada. A hemoglobina A1c específica foi determinada por um ensaio de inibição da aglutinação do látex (VN 4 a 6%). Níveis de colesterol total, HDL e triglicérides foram determinados diretamente por química seca, enquanto que o LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald (16). Pacientes com níveis de colesterol total, LDL e triglicérides acima e de HDL abaixo daqueles recomendados pelo *National Cholesterol Education Program - NCEP*, foram considerados dislipidêmicos (17). As razões colesterol total/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol foram calculadas como uma estimativa do risco cardiovascular (18).

Análise estatística

O perfil lipídico, antes e após a intervenção, foi comparado pelo teste t de Student pareado. Correlação entre a excreção urinária de albumina e as lipoproteínas foi testada de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson, e o erro padrão (EP) foi calculado para avaliar a precisão da estimativa. A prevalência de jovens com dislipidemia, antes e após o programa, foi comparada pelo intervalo de confiança. Análise estatística foi realizada utilizando-se o software *SPSS (versão 8.0)*. Dados foram apresentados como média e desvio-padrão (DP) e o nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 46 jovens considerados nos resultados, 24 eram do sexo feminino. A média de idade (\pm DP) dos jovens estudados era $15,5 \pm 1,5$ anos, que apresentavam DM1, por $4,5 \pm 3,9$ anos, índice de massa corpórea de $21,6 \pm 2,7\text{kg/m}^2$ e pressão arterial sistólica e diastólica de 110 ± 17 e $67 \pm 9\text{mmHg}$, respectivamente. Não foram detectadas diferenças significantes na média do IMC ao final do programa. No entanto, houve redução estatisticamente significativa entre as pressões arteriais sistólicas ($108 \pm 17\text{mmHg}$, $p = 0,04$) e diastólicas ($65 \pm 9\text{mmHg}$, $p = 0,03$) ao término do período.

Glico-hemoglobina era de $6,9 \pm 1,3\%$, glicemia diária média no primeiro dia do programa foi $110,3 \pm 27,1\text{mg/dl}$ e a razão A/C $9,0 \pm 8,0\text{mg/g}$ de creatinina. No início do programa, 65% dos jovens tinham colesterol total $\geq 160\text{mg/dl}$ (IC 95% 0,51-0,78), enquanto que somente 38% (IC 95% 0,51-

Tabela 1. Características bioquímicas dos 46 pacientes diabéticos tipo 1, antes e após um programa de 8 dias de atividade física.

	Inicial	Final	p
Glicemia (mg/dl)	110,3 ± 27,1	124,3 ± 20,8	0,001
Colesterol total (mg/dl)	176,1 ± 36,1	153,8 ± 28,2	0,001
HDL-colesterol (mg/dl)	48,5 ± 14,0	53,7 ± 11,2	0,02
LDL-colesterol (mg/dl)	112,2 ± 34,8	85,9 ± 25,7	< 0,001
Triglicérides (mg/dl)	74,0 ± 37,0	67,7 ± 25,2	0,301
Total/HDL-colesterol	4,0 ± 1,8	3,0 ± 0,8	< 0,001
LDL/HDL-colesterol	2,7 ± 1,6	1,7 ± 0,7	< 0,001

0,24) mantinham tais níveis ao final. A melhora no perfil lipídico foi ainda melhor quando consideramos a fração LDL, pois inicialmente 67% dos jovens mostravam valores ≥ 100 mg/dl (IC 95% 0,55-0,78) e somente 24% deles (IC 95% 0,12-0,36), ao final. Do mesmo modo, o HDL-colesterol era ≤ 40 mg/dl em 38% (IC 95% 0,24-0,51) dos jovens e em 11% (IC 95% 0,02-0,20), ao final do programa. Nenhuma mudança foi observada na proporção dos pacientes com triglicérides ≥ 150 mg/dl (2,2%).

Durante um controle glicêmico estável, o programa resultou numa redução significativa nos níveis de colesterol e LDL-colesterol, mas não nos níveis de triglicérides (tabela 1). Além disso, o HDL-colesterol aumentou significativamente. Por conseguinte, as razões colesterol total/HDL-colesterol e LDL/HDL-colesterol sofreram reduções significativas ao final do estudo. Somente um indivíduo mostrou níveis da razão A/C compatível com microalbuminúria. Encontramos fracas correlações entre a razão A/C e os níveis de colesterol total ($r= 0,21$; EP= 0,15), LDL-colesterol ($r= 0,24$; EP= 0,14), VLDL colesterol ($r= 0,31$; EP= 0,14), HDL-colesterol ($r= -0,17$; EP= 0,15) e triglicérides ($r= 0,31$; EP= 0,14).

A frequência de hipoglicemias no programa de oito dias foi de 2,9 episódios por período do dia, considerando a totalidade dos jovens.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram um papel benéfico de um programa de exercícios em melhorar o perfil lipídico a curto prazo, o qual foi independente do controle glicêmico. Agudamente, a atividade física tem a propriedade de aumentar a captação de glicose pelas células musculares (19), e o exercício sustentado induz aumento na sensibilidade à insulina (20). Assim como para a população normal, o exercício físico exerce efei-

tos favoráveis sobre fatores de risco cardiovascular comumente associados ao DM. Desse modo, atribui-se ao exercício benefícios hemodinâmicos e metabólicos decorrentes da melhora da resistência à insulina, também presente no DM1 (21).

O controle glicêmico é o principal fator que interfere sobre as concentrações lipídicas dos pacientes com DM1. Pacientes diabéticos descompensados têm níveis mais altos de triglicérides e colesterol quando comparados a não-diabéticos (12), cujos valores são similares aos de pacientes diabéticos com controle glicêmico estável (22). Em estudos longitudinais, o treinamento físico falhou em melhorar a homeostase glicêmica em pacientes com DM1, a despeito do aumento na sensibilidade à insulina induzido pelo exercício (23,24). Este achado tem sido atribuído à elevação na ingestão calórica ou à redução inapropriada nas doses de insulina durante o período de treinamento para evitar a hipoglicemia. Em nosso estudo, o perfil lipídico melhorou independentemente da melhora no controle glicêmico, uma vez que a média de glicemia permaneceu estável durante o período de estudo.

Outros estudos, envolvendo modificações no estilo de vida durante poucas semanas, também foram efetivos em melhorar o controle glicêmico e modificar favoravelmente vários fatores de risco cardiovascular no DM1 (13,25). Entretanto, estes diferem de nosso estudo uma vez que encontramos, durante um período de somente oito dias, queda significativa nos níveis de colesterol total e LDL, assim como um aumento no HDL-colesterol. Nossos achados são concordantes com os benefícios de um programa de exercícios de três meses, que reduziu o LDL e elevou o HDL em 10%, quando comparado aos níveis basais, dentro da primeira semana de treinamento físico (26). Também estão de acordo com o *Lipid Research Clinic Prevalence Study* (27), no qual níveis mais elevados de atividade física se associaram a concentrações mais altas de HDL-colesterol e com Austin e cols., que encontraram correlação negativa entre o exercício, LDL-colesterol e lipoproteína (a) em adolescentes com diabetes tipo 1 (28). Considerando que não há suporte na literatura para justificar o uso de agentes redutores de lipídeos para prevenção primária de ND, a melhora no perfil lipídico por medidas não-farmacológicas pode representar uma alternativa atraente para pacientes de alto risco de doença renal.

No curso da ND, anormalidades no perfil lipídico são detectadas em paralelo às pequenas elevações na excreção urinária de albumina (29), sendo o aumento no colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e apolipoproteína B e a diminuição do HDL, os achados

mais frequentes na vigência de microalbuminúria (30). Assume-se que tal perfil aterogênico explicaria o porquê da microalbuminúria ser preditiva de mortalidade cardiovascular no DM1 (31). O presente estudo mostrou o potencial de intervenções não-farmacológicas melhorarem o perfil lipídico dos jovens, o que pode ser altamente desejável para prevenir ND.

Baseado em experiências prévias que certos perfis lipídicos seriam deletérios aos rins, testamos a correlação entre as lipoproteínas séricas e os valores de excreção urinária de albumina. A ausência de correlação não permitiu sustentar tal hipótese, em contraste com outros estudos, nos quais os pacientes incluídos eram mais velhos e com mais longa duração do DM (32,33).

A despeito das limitações do estudo em avaliar o papel das anormalidades lipídicas para a gênese da microalbuminúria, a concomitância desta pode sugerir uma base comum. É conhecido que a hiperglicemia induz estresse oxidativo e dano tecidual, particularmente nas paredes vasculares (34). A microalbuminúria tem sido encarada como a expressão de tal processo lesivo sobre a microvasculatura renal, enquanto que os distúrbios no metabolismo lipídico favorecem a aterogênese. Portanto, o alto risco cardiovascular observado nos pacientes microalbuminúricos pode ser devido à incapacidade dos *scavengers* em remover os radicais livres da parede dos vasos sanguíneos (35).

Outra linha de pesquisa reforça a hipótese de que os lípidos estariam envolvidos no desenvolvimento e na progressão da ND. Dietas ricas em colesterol podem causar albuminúria e glomerulosclerose em várias espécies animais, particularmente quando combinada com hipertensão arterial (36,37). A hiperlipidemia presente favorece a deposição de lípidos nas células mesangiais glomerulares, o que contribuiria para a progressão da glomerulosclerose (38).

Agentes redutores dos lípidos melhoram as lesões renais em vários modelos experimentais de nefropatia (36,37), sugerindo que o diagnóstico e o tratamento da dislipidemia poderiam ser úteis na prevenção da lesão renal. Em pacientes com DM1, associação entre a hiperlipidemia e déficit de função renal já foi detectada (33). Em análise multivariada, concentrações basais de colesterol total, triglicérides e apolipoproteína B mostraram-se associadas ao subsequente declínio na filtração glomerular. Poucos estudos controlados avaliaram os efeitos dos agentes redutores de lípidos sobre a função renal. A sinvastatina foi efetiva em reduzir os níveis de colesterol e triglicérides, com um menor impacto sobre a excreção urinária de albumina e nenhuma mudança na filtração glomerular (39).

Concluimos que um programa regular de atividade física é eficaz em otimizar o perfil lipídico em jovens com DM1, independentemente do controle glicêmico. Entretanto, este programa de intensificada atividade física pode não ser viável na rotina destes jovens. Dentro dos valores normais de albuminúria, parece não haver associação da excreção urinária de albumina com as lipoproteínas, em jovens com DM1 com controle glicêmico estável. Portanto, nossos dados não suportariam a hipótese de que alterações no metabolismo dos lípidos precederiam a microalbuminúria no curso da ND.

Estudos prospectivos são necessários para avaliar o papel da melhora do perfil lipídico por medidas não-farmacológicas na prevenção de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM1.

REFERÊNCIAS

1. Coonrod BA, Ellis D, Becer DJ, Bunker CH, Kelsey SF, Lloyd CE, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1993;16:1376-83.
2. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *BMJ* 1987;295:515-7.
3. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990;39:245-9.
4. Krolewski AS, Warran JH. **Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy.** In: John Pickup and Gareth Williams editors. *Textbook of Diabetes*. - 2nd ed. Oxford: Blackwell Science. 1997;1-53.
5. Schmitz PG, Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF. Lipids and progressive renal injury. *Semin Nephrol* 1989;9:354-69.
6. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991;39 (suppl 31):S41-S48.
7. Basdevant A, Cassuto D, Gibault T, Raison J, Guy-Grand B. Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:806-11.
8. Diamond JR. Effect of lipid abnormalities on the progression of renal damage. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int* 1991;31:S29-S34.
9. Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988;31:142-5.
10. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Loadholt CB, Buse MG. Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependen-

- dent diabetic patients: relationship with control. **Diabetologia** 1981;21:216-23.
11. Azad K, Parkin JM, Court S, Laker MF, Alberti KGMM. Circulating lipids and glycaemic control in insulin dependent diabetic children. **Arch Dis Child** 1994;71:108-13.
 12. Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels. A prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. **N Engl J Med** 1980;302:650-4.
 13. Perry TL, Mann JI, Lewis-Barned NJ, Duncan AW, Waldron MA, Thompson C. Lifestyle intervention in people with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). **Eur J Clin Nutr** 1997;51:757-63.
 14. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Principles for People with Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 1998;21(suppl.1):S32-S35.
 15. American Diabetes Association: Position Statement Diabetic Nephropathy. **Diabetes Care** 2000;23(suppl.1):S69-S72.
 16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18:499-502.
 17. National Cholesterol Education Program: **Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents**. NIH Publication nº 91 - 2732;1991. Bethesda MD, National Institutes of Health.
 18. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. **Circulation** 1983;67(4):730-4.
 19. Bjorkman O. Fuel metabolism during exercise in normal and diabetic man. **Diabetes Metab Res Rev** 1986;1:319-57.
 20. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, De Fronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. **Diabetes Metab Res Rev** 1986;1:445-81.
 21. De Fronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. **Diabetes** 1982;31:795-801.
 22. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM. Diabetes Control and Complications Trial Experience. **Diabetes Care** 1992;15:886-94.
 23. Landt KW, Campaingne BW, James FW, Sperling MA. Effects of exercise training on insulin sensitivity in adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1985;8:461-5.
 24. Schneider SH, Morgado A. Effects of fitness and physical training on carbohydrate metabolism and associated cardiovascular risk factors in patients with diabetes. **Diabetes Care** 1995;3:378-407.
 25. Mc Cargar LJ, Taunton J, Pare S. Benefits of exercise training for men with insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Education** 1991;17:179-84.
 26. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinas GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. **Diabetes Care** 1997;20:1603-11.
 27. Haskel WL, Taylor HL, Wood PD, Schrott H, Heiss G. Strenuous physical activity, treadmill exercise test performance and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. **Circulation** 1980;62(suppl. IV):53-69.
 28. Austin A, Warty V, Janosky J, Arslanian S. The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein (a) levels in adolescents with IDDM. **Diabetes Care** 1993;2:421-5.
 29. Lahdenperä S, Groop PH, Tilly-Kiesi M, Kaasi T. LDL subclasses in IDDM patients: Relation to diabetic nephropathy. **Diabetologia** 1994;37:681-8.
 30. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mongensen CE, Parving HH, et al. Screening and Management of Microalbuminuria in Patients with Diabetes Mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an *Ad Hoc* Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. **Am J Kidney Dis** 1995;25:107-12.
 31. McKenna F, Thompson C. Microalbuminuria: A marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus. **Scott Med J** 1997;42:99-104.
 32. Keane WK. Lipids and the kidney. **Kidney Int** 1994;46:910-20.
 33. Mulec H, Johnson AS, Bjork S. Relationship between serum cholesterol and diabetic nephropathy. **Lancet** 1990;i:1537-8.
 34. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. **Diabetes Care** 1996;19:257-67.
 35. Viberti GC, Thomas SM. Searching for a new heart disease risk factors. **Eur Heart J** 2000;21:1905-6.
 36. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP. Hyperlipidemia and progressive renal disease. **Kidney Int** 1991;41:1254-67.
 37. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cowardin W, Keane WF. Lipids and the kidney. **Hypertension** 1990;15:443-50.
 38. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Hypertension, hyperlipidemia and microalbuminuria. **Contrib Nephrol** 1997;120:10-21.
 39. Hommel E, Andersen P, Gall MA, Nielsen F, Jensen B, Rossing P, et al. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. **Diabetologia** 1992;35:447-51.

Endereço para correspondência:

Sandra R.G. Ferreira
Departamento de Medicina Preventiva
Universidade Federal de São Paulo
Rua Botucatu 740
04023-062 São Paulo, SP
Fax: (11) 5549-5159
e.mail: ferreira@medprev.epm.br