

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Alterações do perfil lipídico em adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1

Ana Lúcia de Castro Ramos

M

2019



Alterações do perfil lipídico em adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1

Estudante:

Ana Lúcia de Castro Ramos

analuciacr29@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Dra. Teresa Maria da Silva Borges Gonçalves Ferreira

Médica, Assistente Hospitalar Graduada – Serviço de Pediatria – Unidade de Endocrinologia
Pediátrica do Centro Materno-Infantil do Norte – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Colaboradora Externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Coorientador:

Doutor Rui Manuel Cerqueira Magalhães

Professor Auxiliar do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Departamento de Estudo de Populações

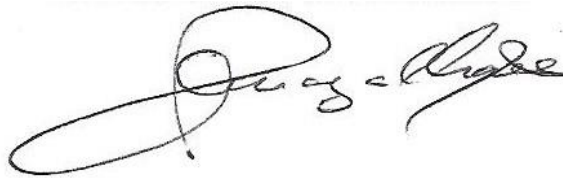
Junho de 2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ana R. Vilela". The signature is fluid and cursive, with the first name "Ana" and the last name "Vilela" clearly visible.

Assinatura do Estudante

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Tereza Bonny". The signature is cursive, with the first name "Tereza" and the last name "Bonny" clearly visible.

Assinatura do Orientador

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rui Duarte". The signature is highly stylized and cursive, with the first name "Rui" and the last name "Duarte" clearly visible.

Assinatura do Coorientador

Porto, 5 de junho de 2019

Dedicatória

À minha família, por me suportar em todos os meus sonhos e projetos, sendo a verdadeira razão para lutar por eles.

Aos meus amigos, por tornarem todas as lutas mais fáceis, felizes, memoráveis.

"A grandeza não consiste em receber honras, mas em merecê-las."

Aristóteles

Agradecimentos

À Dra. Teresa Borges, pela visão, conhecimento e dedicação a este trabalho, em prol daquele que é o objetivo mais digno de qualquer médico - cuidar mais e melhor.

Ao Doutor Rui Magalhães, pelo pragmatismo, rigor e paciência, sem os quais não seria possível converter números a factos.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar Universitário do Porto, por marcarem de forma indelével a minha formação profissional e pessoal.

Aos meus pais, que acompanham com incondicional zelo todas as etapas do meu percurso académico.

Prefácio

Esta dissertação encontra-se em processo de submissão para publicação, sob o formato de artigo original, na Acta Médica Portuguesa, revista científica indexada na PubMed/Medline.

Resumo

Introdução

A diabetes mellitus do tipo 1 é uma doença crónica que pode ocorrer em qualquer idade, contudo, surge mais frequentemente nas crianças e adolescentes. Apresenta importantes complicações que, embora incomuns antes da idade adulta, têm início precoce, priorizando a sua prevenção, rastreio e controlo.

As complicações microvasculares incluem a retinopatia, neuropatia e nefropatia, que é das principais causas de doença renal crónica. A nível macrovascular, prevalece a doença cerebrovascular e cardiovascular, para a qual diabetes é fator de risco major e que aumenta, reciprocamente, a sua morbimortalidade.

O controlo glicémico está causalmente associado às complicações, ressaltando-se atualmente o potencial impacto da dislipidemia.

Com este trabalho, pretende-se avaliar as alterações do perfil lipídico nos adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1 e aferir a sua correlação com os restantes parâmetros de controlo da doença.

Metodologia

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo dos doentes com diabetes mellitus do tipo 1, dos 10 aos 18 anos, seguidos no Centro Materno-Infantil do Norte em 2018. A ocorrência de dislipidemia foi avaliada pelo perfil lipídico mais recente dos últimos 2 anos, focando os valores de colesterol total, triglicéridos, LDL-C e HDL-C. Os restantes parâmetros foram aferidos através das consultas de 2018 registadas no Processo Clínico Eletrónico.

Resultados

Foram estudados 107 adolescentes, com idade média de 14,2 anos, sendo 71 (66,4%) do sexo masculino. A duração média da doença foi de 7,0 anos e a HbA1c média de 7,8%. Nos utilizadores de Múltiplas Administrações de Insulina, vs. Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina, a HbA1c média e a proporção de doentes com HbA1c > 7,5% foram superiores (8,5 vs. 7,4%, $p < 0,001$ e 76,2 vs. 43,1%, $p = 0,002$, respetivamente). O primeiro grupo apresentou ainda elevação dos triglicéridos e da razão triglicéridos:HDL-C (80,7 vs. 63,5mg/dl, $p = 0,020$ e 1,5 vs. 1,1, $p = 0,009$, respetivamente). Observou-se uma associação positiva entre a razão triglicéridos:HDL-C ≥ 2 e valores de HbA1c > 7,5 (85,7 vs. 51,6%, $p = 0,035$), independentemente da opção terapêutica. Catorze (13,1%) adolescentes tiveram critérios de dislipidemia, que se associou ao aumento do coeficiente de variação glicémica (52,1 vs. 45,5%, $p = 0,044$). Apenas 4 indivíduos apresentaram microalbuminúria, sem dislipidemia concomitante.

Conclusão

Os resultados reforçam a associação entre o controlo glicémico e o perfil lipídico, sublinhando a importância da monitorização diária da glicemia, com potencial informativo superior à HbA1c isoladamente. Salienta-se que um perfil lipídico normal não dispensa uma monitorização rigorosa, dado que a diabetes se associa a prejudiciais alterações qualitativas. O melhor controlo glicémico obtido com a Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina corrobora as recomendações para a sua utilização em idade pediátrica.

Palavras-chave

Diabetes mellitus do tipo 1, dislipidemia, controlo glicémico, doença cardiovascular, nefropatia

Abstract

Introduction

Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease that occurs at any age, however, it appears more often in children and adolescents. It presents important complications that, despite being uncommon before adulthood, have an early onset, which makes their prevention, screening and control a priority.

Microvascular complications include retinopathy, neuropathy and nephropathy, which is one of the main causes of chronic kidney disease. At the macrovascular level, cerebrovascular and cardiovascular disease prevail. Diabetes is one of the major risk factors for cardiovascular disease, which increases, reciprocally, its morbimortality.

Metabolic control is causally related to the complications, currently highlighting the important impact of dyslipidemia.

In this study, we aim to evaluate the changes in lipid profile of adolescents with type 1 diabetes mellitus and assess its correlation with other parameters of disease control.

Methods

We made a retrospective observational study of the patients with type 1 diabetes mellitus, aged 10 to 18 years, who attended North Maternal-Child Center during 2018. The occurrence of dyslipidemia was evaluated from the last fasting lipid profile in the past 2 years, focusing on the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL-C and HDL-C. The remaining parameters were assessed in the medical appointments of 2018, registered in Electronic Clinical Process.

Results

The study covered 107 adolescents, whose mean age was 14,2 years, including 71 (66,4%) male. Mean disease duration was 7,0 years and mean HbA1c was 7,8%. In adolescents using Multiple Daily Injections of insulin, vs. Subcutaneous Continuous Insulin Perfusion, the mean HbA1c and the proportion of individuals with HbA1c>7,5 were higher (8,5 vs. 7,4%, $p<0,001$ and 76,2 vs. 43,1%, $p=0,002$, respectively). The first group also presented an elevation in triglycerides and triglycerides:HDL-C ratio (80,7 vs. 63,5mg/dl, $p=0,020$ and 1,5 vs. 1,1, $p=0,009$, respectively). We observed a positive association between triglycerides:HDL-C ratio ≥ 2 and HbA1c>7,5% (85,7 vs. 51,6%, $p=0,035$), regardless of therapeutic modality. Fourteen (13,1%) adolescents met criteria for dyslipidemia, which was associated with an increase in glycemic variation coefficient (52,1 vs. 45,5%, $p=0,044$). Only 4 subjects presented microalbuminuria, without overlapping dyslipidemia.

Conclusion

Results reinforce the association between glycemic control and lipid profile, underlining the importance of daily glucose monitoring, which is more informative than HbA1c alone. We highlight that normal lipid values do not exclude the need for rigorous monitoring, since diabetes is associated with harmful qualitative changes. The better glycemic control obtained with Subcutaneous Continuous Insulin Perfusion corroborates the recommendations for its use in pediatric age.

Keywords

Type 1 diabetes mellitus, dyslipidemia, glycemic control, cardiovascular disease, nephropathy

Lista de abreviaturas

AAP – *American Academy of Pediatrics*

ADA - *American Diabetes Association*

ATTD - *Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*

CMIN-CHUP - Centro Materno-Infantil do Norte - Centro Hospitalar Universitário do Porto

CT – Colesterol total

CV – Coeficiente de variação

DCCT - *Diabetes Control and Complications Trial*

DCV – Doença cardiovascular

DDT - Dose diária total

DGS – Direção-Geral da Saúde

DM1 – Diabetes mellitus do tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus do tipo 2

DP – Desvio-padrão

ESPE - *European Society for Pediatric Endocrinology*

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

HDL – C – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade

HTA – Hipertensão arterial

IMC - Índice de massa corporal

ISPAD - *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*

LDL-C – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

MAI - Múltiplas Administrações de Insulina

ND – Nefropatia diabética

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PSCI - Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina

RAC - Razão albumina:creatinina urinária

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TA – Tensão arterial

TAD – Tensão arterial diastólica

TAS – Tensão arterial sistólica

TG – Triglicéridos

UAE – Excreção urinária de albumina

UI - Unidades de insulina

VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade

Índice

Introdução	1
Metodologia	3
Resultados	5
Discussão	7
Conclusão	13
Apêndice	15
Bibliografia	23

Lista de tabelas

Tabela I – Descrição da amostra

Tabela II – Perfil lipídico do grupo com dislipidemia

Tabela III – Controlo glicémico nos grupos com e sem dislipidemia

Lista de figuras

Figura 1 – Relação da dose diária total (DDT) com a idade, por modalidade terapêutica

Figura 2 – Relação da HbA1c média com o tempo de utilização de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina (PSCI)

Figura 3 – Frequência das alterações do perfil lipídico no grupo com dislipidemia

Figura 4 – Evolução dos parâmetros do perfil lipídico com a idade

Figura 5 – Evolução da razão triglicerídeos:HDL-C com a idade

Introdução

A diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) é a endocrinopatia mais comum da infância e adolescência e uma das doenças crónicas mais prevalentes nestas idades, afetando indivíduos cada vez mais jovens.^{1,2} Mundialmente, estimam-se cerca de 86 000 novos casos por ano, com prevalência superior a meio milhão de crianças.³ Em Portugal, em 2015, a DM1 afetava 0,16% (3327) dos indivíduos entre os 0 e 19 anos, valor estável nos últimos anos.⁴

A DM1 resulta da destruição das células β dos ilhéus de Langerhans, no pâncreas, com consequente deficiência de insulina, hormona-chave no metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas. A homeostasia metabólica é essencial à saúde, constatando-se uma perda de até 20 anos de esperança média de vida e superior a 30 anos de qualidade de vida ajustada após o diagnóstico.⁵ A médio e longo prazo, a DM1 causa complicações microvasculares – retinopatia, neuropatia e nefropatia diabética (ND) - e macrovasculares – doença cardiovascular (DCV) e cerebrovascular.¹

O tratamento baseia-se na terapêutica com insulina, destacando-se atualmente o regime de Múltiplas Administrações de Insulina (MAI) e de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina (PSCI).⁶ Em Portugal, o número de utilizadores da PSCI, comparticipada pelo SNS, tem aumentado significativamente, situando-se 40% dos utilizadores nas idades entre 0 e 19 anos.⁴

O seguimento assenta essencialmente na avaliação laboratorial da hemoglobina glicada A1c (HbA1c) e no rastreio de nefropatia [razão albumina:creatinina urinária (RAC)], dislipidemia, doença celíaca (pesquisa do anticorpo para a transglutaminase tecidular) e hipotireoidismo autoimune (hormona estimulante da tiroide e anticorpos antitiroideos). Acrescem parâmetros antropométricos, de nutrição e exercício físico e psicossociais.⁶ O CMIN-CHUP efetua o seguimento das crianças e adolescentes com DM1 através dos parâmetros supracitados.

Tem-se estudado o papel de alterações lipídicas dos jovens com a doença, incluindo o colesterol total (CT), de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e de alta densidade (HDL-C) e os triglicédeos (TG).^{1,7} A dislipidemia, por si só, é fator de risco para DCV e aproximadamente metade das crianças com alterações mantêm-nas na idade adulta, com risco aumentado pela exposição cumulativa.^{7,8} A DCV é causa major de morbimortalidade em adultos com DM1, sendo 2 a 10 vezes mais comum nestes indivíduos.^{1,9} A aterosclerose e os eventos cardiovasculares são responsáveis por cerca de 44% da mortalidade global na DM1, podendo o risco de mortalidade cardiovascular ajustado para idade exceder o da diabetes mellitus do tipo 2 (DM2).^{8,9} O rastreio de dislipidemia em idade pediátrica alicerça-se no princípio de que o controlo precoce reduz o risco e gravidade de DCV, contudo, enquanto a relação entre a DM2 e a dislipidemia está bem fundamentada, escasseiam premissas inequívocas sobre a sua associação à DM1. Apesar dos

dados relativos à população adulta, falta informação assertiva sobre a intervenção em idade pediátrica, sendo particularmente desafiante a simultaneidade de múltiplos fatores de risco para DCV, como DM1 e dislipidemia.¹⁰

O aumento subclínico da rigidez e espessura arteriais e anomalias prematuras na função cardíaca sugerem que a DCV começa na infância.^{1,11} As crianças com DM1 têm diminuição do ventrículo esquerdo e do volume de ejeção, mesmo sem hipertensão arterial (HTA) ou ND, indiciando uma cardiopatia metabolicamente induzida, potencialmente por alterações lipídicas.^{1,9}

A ND é a complicação microvascular mais frequente e precoce da DM1,² com 20 a 50% de probabilidade de evoluir para doença renal de estadio terminal.¹² Reconhece-se a associação entre a ND e a DCV e a dislipidemia parece aumentar o risco para ambas, ressaltando a importância da sua deteção precoce.^{8,12}

Com o presente estudo, pretende-se avaliar a ocorrência de dislipidemia na amostra e aferir os fatores de risco associados, alertando para a sua prevenção e, assim, redução das complicações a médio e longo prazo, principalmente a DCV e ND.

Metodologia

Elaborou-se um estudo observacional retrospectivo dos doentes com DM1, com idades entre os 10 e os 18 anos, seguidos no CMIN-CHUP durante o ano de 2018. A informação foi recolhida do Processo Clínico Eletrónico, tendo como referência temporal a última consulta.

O perfil lipídico sérico em jejum, com a medida direta do CT, HDL-C e TG e do LDL-C calculado pela fórmula de Friedewald, é o mais utilizado para definir dislipidemia.⁷ Tendo por base o perfil mais recente nos últimos 2 anos, definiu-se dislipidemia por um ou mais dos seguintes critérios: $CT \geq 200$ mg/dL, $LDL-C \geq 130$ mg/dL, $TG \geq 130$ mg/dL ou $HDL-C < 40$ mg/dL.^{1,7} Avaliou-se também a razão TG:HDL-C, considerando que um valor ≥ 2 augura risco cardiovascular.⁹

Para avaliação do controlo glicémico, utilizou-se a média das últimas 4 medições de HbA1c, determinadas pelo método capilar DCA 2000.¹³ Tendo em conta as recomendações da ADA e do ISPAD à data do desenho do estudo,⁶ considerou-se como alvo um valor de HbA1c $< 7,5\%$.

Para complementar esta avaliação, estudou-se a glicemia capilar média e desvio-padrão (DP) obtidos a partir dos valores descarregados dos glicómetros e dos sistemas da PSCI, aferindo-se a variabilidade glicémica através do coeficiente de variação (CV), idealmente inferior a 36%.^{14,15} Avaliou-se também o número médio de determinações diárias de glicemia, considerado adequado quando superior a 5.¹⁵

Subdividiu-se o regime terapêutico em MAI e PSCI, registando-se o tempo de utilização de PSCI, e, para ambos, os valores da dose diária total de insulina (DDT), por kg de peso.

O índice de massa corporal (IMC) calculou-se a partir do último peso (kg) e altura (m) avaliados em consulta. Para cada valor de IMC, determinou-se, através da aplicação *AnthroPlus*, o respetivo *z-score*, ajustado ao sexo e idade, de acordo com as curvas de crescimento da OMS. Posteriormente, categorizou-se o IMC em magreza extrema ($z\text{-score} < -3$), magreza ($-3 \leq z\text{-score} < -2$), peso adequado ($-2 \leq z\text{-score} \leq 1$), sobrepeso ($1 < z\text{-score} < 2$) e obesidade ($z\text{-score} \geq 2$).¹⁶

A tensão arterial (TA) foi analisada pelos valores aferidos em consulta, determinando-se o percentil de acordo com a idade, sexo e percentil de altura, segundo as recomendações da DGS. Definiram-se 3 subgrupos: TA normal – TAS e TAD $<$ percentil 90; Pré-HTA - percentil $90 \leq$ TAS ou TAD $<$ percentil 95 ou TA $>$ a 120/80 mmHg e HTA – TAS ou TAD \geq percentil 95.¹⁶

A função renal foi avaliada pela RAC, em amostra ocasional, da 1ª urina da manhã. A presença de microalbuminúria definiu-se por $RAC \geq 30$ mg/g e macroalbuminúria por $RAC \geq 300$ mg/g.⁶ Os valores registados obtiveram-se no mesmo período do perfil lipídico.

Procedeu-se à comparação dos doentes de acordo com a modalidade terapêutica (MAI ou PSCI) e com o perfil lipídico (com ou sem dislipidemia), utilizando o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando adequado (variáveis categóricas) e o teste t de Student ou o teste de

Mann-Whitney (variáveis contínuas). Utilizaram-se modelos de regressão linear para estudar a evolução da DDT com a idade, da HbA1c média com o tempo de utilização de PSCI e dos diferentes parâmetros do perfil lipídico com a idade. Considerou-se um valor de $p < 0,05$ como limite do erro tipo I. Na realização da análise, foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics, versão 25.

Resultados

Obteve-se uma amostra final de 107 doentes (tabela I), sendo 71 (66,4%) do sexo masculino. A média da idade é de 14,2(\pm 2,5) anos e da duração de doença de 7,0(\pm 4,1) anos.

Contabilizaram-se 65 (60,7%) utilizadores de PSCI, sendo os utilizadores de MAI significativamente mais velhos (15,1 vs. 13,7 anos; $p=0,005$). Não se encontrou relação entre a DDT e a idade, em nenhuma das modalidades terapêuticas (figura 1).

A HbA1C média é de 7,8%, no entanto, 56,1% da amostra apresenta HbA1C $>$ 7,5%. Quando comparados os 2 grupos, utilizadores de MAI e de PSCI, verificou-se que o primeiro apresenta HbA1C significativamente mais elevada (8,5 vs. 7,4%; $p<0,001$) e uma maior proporção de indivíduos com HbA1C $>$ 7,5% (76,2 vs. 43,1%; $p=0,002$). Observou-se que a HbA1c média não parece variar com o tempo de utilização de PSCI (figura 2).

O CV encontra-se globalmente aumentado, com valores de CV \geq 36% em 90,1% dos indivíduos, independentemente da terapêutica.

O número de medições da glicemia diárias é, no geral, adequado, apresentando tendência para ser inferior no grupo que utiliza MAI, que tem maior proporção de adolescentes com menos de 5 determinações diárias (40,0 vs. 19,7%, $p=0,031$).

O excesso de peso ocorre em 23,4% e a obesidade em 7,5% da amostra e, quanto à TA, 36,0% e 11,0% dos indivíduos, respetivamente, apresentam pré-HTA e HTA, sem diferenças importantes relativas à modalidade terapêutica.

Encontraram-se 4 casos de microalbuminúria, todos utilizadores de PSCI, mas sem associação significativa entre as duas variáveis.

Quanto ao perfil lipídico, verificam-se valores de TG mais elevados nos doentes com MAI (80,7 vs. 63,5mg/dl; $p=0,020$). Simultaneamente, verificou-se que a razão TG:HDL-C é maior nesse grupo (1,5 vs. 1,1; $p=0,009$), apresentando maior proporção de adolescentes com razão TG:HDL-C \geq 2 (21,4 vs. 7,7%, $p=0,040$).

Identificaram-se 14 (13,1%) indivíduos com dislipidemia, sem associação ao tipo de terapêutica. Nos adolescentes com alterações do perfil lipídico, o CT é o parâmetro mais alterado e a maioria apresenta apenas uma alteração (figura 3, tabela II). Acresce que 57,1% dos doentes com dislipidemia apresenta razão TG:HDL-C \geq 2.

Verificou-se que os valores de CT e HDL-C tendem a diminuir com a idade, enquanto os valores de TG e LDL-C tendem a manter-se estáveis ou aumentar (figura 4). Observou-se ainda tendência para o aumento da razão TG-HDL-C com a idade (figura 5).

No total da amostra, 3,7% dos indivíduos apresentam LDL-C \geq 130mg/dl, mas, aplicando um ponto de corte de LDL-C \geq 100mg/dl, a proporção de indivíduos acima deste valor é de 23,4%. Nenhum indivíduo apresenta LDL-C \geq 160 mg/dL.

Não há diferenças significativas de sexo, idade, duração de doença, regime terapêutico, DDT, IMC, TA ou RAC entre os grupos com e sem dislipidemia, para além de que nenhum dos indivíduos com dislipidemia apresenta microalbuminúria.

Comparado o controlo glicémico nos grupos com e sem dislipidemia (tabela III), há diferença significativa no valor de CV, que é superior nos casos de dislipidemia (52,1 vs. 45,5%; p=0,044). Embora a HbA1c média, a glicemia capilar média e o DP apresentem valores superiores no grupo com dislipidemia, não se encontraram diferenças significativas.

Nos doentes com uma razão TG:HDL-C \geq 2, verificaram-se mais casos de dislipidemia e de HbA1c $>$ 7,5% do que nos doentes com uma razão TG:HDL-C $<$ 2 (57,1 vs. 6,5%, p $<$ 0,001 e 85,7 vs. 51,6%, p=0,036 respetivamente).

Discussão

Em Portugal, nos grupos etários dos 0 aos 18 anos, assinala-se uma prevalência mais elevada de DM1 no sexo masculino,¹⁷ o que está de acordo com a sua proporção na amostra.

Quanto ao método de insulino-terapia, os ensaios controlados da terapêutica com PSCI em crianças e adolescentes sugerem que a eficácia desta é similar ou superior à das MAI no alcance do controlo glicémico e na prevenção de episódios de hipoglicemia, pelo que a ADA e a ESPE recomendam a sua utilização, especialmente nos mais jovens.⁶ Na amostra, os utilizadores de PSCI apresentam HbA1c significativamente mais baixa e menor proporção de indivíduos com HbA1c>7,5%, contudo, não deve ser descurada a idade média superior dos utilizadores de MAI, que pode contribuir para o seu pior controlo glicémico. Observou-se ainda que o grupo que utiliza MAI apresenta significativamente menos medições de glicemia diárias, com possível impacto nos seus piores resultados. Recomendam-se 6 a 10 medições diárias da glicemia capilar, dado serem essenciais para implementar ajustes na insulino-terapia e nutrição, otimizando o controlo glicémico.^{6,15} No global, a maioria dos indivíduos apresenta um número de medições adequado, demonstrando a consciencialização para a sua importância. Num estudo efetuado na Alemanha, Áustria e Luxemburgo,¹⁸ o uso de PSCI resultou numa HbA1c média mais baixa, contabilizando ainda uma DDT média inferior. Concomitantemente, uma meta-análise de ensaios clínicos controlados¹⁹ mostrou HbA1c e DDT inferiores nas crianças sob terapêutica com PSCI. A associação do uso de PSCI a menor DDT não foi, todavia, observada no nosso estudo. Com a idade, seria de esperar um aumento na DDT devido à maior insulino-resistência na puberdade e conseqüente elevação das necessidades de insulina,^{1,6} no entanto, na nossa amostra, tal não foi evidente. No âmbito dos benefícios comprovados do uso de PSCI, o Ministério da Saúde,²⁰ em articulação com o Plano Nacional para a Diabetes,¹⁷ definiu, em 2016, uma estratégia a implementar em 3 anos, de forma a atingir a cobertura de todos os doentes elegíveis para o uso de PSCI até aos 10, 14 e 18 anos de idade, metas respetivamente para 2017, 2018 e 2019. Este faseamento na atribuição da PSCI poderá ter-se refletido no facto do grupo que utiliza MAI ter idade média superior.

Um estudo americano⁶ mostrou que é possível otimizar o controlo da DM1 na população pediátrica, registando HbA1c média de 7,6% e HbA1c>8% apenas num terço da amostra. Concluiu ainda que o uso de MAI, estatuto socioeconómico baixo, aumento da idade, maior duração de doença e sexo feminino estavam associados a piores resultados. Porém, outros estudos⁶ apresentaram piores valores de controlo glicémico, particularmente entre adolescentes, com HbA1c>7,5% em mais de 70% dos indivíduos, independentemente do regime de insulina. A nossa amostra, com HbA1c média de 7,8% e apenas 56,1% dos adolescentes acima

do alvo, apresenta resultados intermédios face aos trabalhos anteriores, no entanto, ressalta-se que é integralmente constituída por adolescentes, sendo este um período de abordagem complexa, quer a nível psicológico quer fisiológico.³

Relativamente ao perfil lipídico, nos EUA, aproximadamente 20% das crianças (dos 6 aos 19 anos) tem alterações de um ou mais parâmetros,⁷ verificando-se, na nossa amostra, uma menor prevalência de dislipidemia (13,1%). Nos EUA, em crianças sem DM1, a elevação de CT, TG e LDL-C ocorre em 8%, 12% e 7%, respetivamente, com diminuição do HDL-C em 13 a 15%.⁷ Num estudo americano,²¹ verificaram que a ocorrência global de CT ou HDL-C alterado foi superior nas crianças com DM1 face às saudáveis, constatando-se que os níveis de HbA1c estavam significativamente relacionados com o CT e o LDL-C. Num estudo no Bangladesh,²² em adolescentes com DM1, a frequência de dislipidemia foi de 64%, substancialmente superior à da nossa amostra, apesar de terem sido aplicados pontos de corte mais restritos para definição de TG e HDL-C alterados, designadamente, TG \geq 150 mg/dL e HDL-C \leq 35 mg/dL. Constatou-se que 33%, 50% e 23% apresentavam elevação do CT, TG e LDL-C, respetivamente, e 29% apresentava diminuição do HDL-C. Num estudo semelhante no Rio de Janeiro,¹¹ verificou-se que 42,8%, 12,5% e 7,9% apresentavam, respetivamente, CT, TG e LDL-C elevados e 15,8% apresentou HDL-C baixo, tendo o controlo glicémico inadequado sido significativamente associado ao perfil lipídico alterado. Confrontando os últimos estudos com o nosso, a ordem da prevalência das alterações é idêntica, destacando-se o aumento do CT e dos TG e diminuição do HDL-C.

Segundo vários estudos,¹¹ os fatores associados à dislipidemia na DM1 são o sexo, a idade e o controlo glicémico. De facto, os níveis de lípidos normais permanecem relativamente estáveis dos 2 anos à adolescência, com posterior diminuição dos níveis de CT e LDL-C no início da puberdade e aumento na adolescência tardia. No sexo masculino, o HDL-C diminui no final da puberdade, enquanto no sexo feminino estabiliza até à menopausa.⁷ No estudo do Rio de Janeiro,¹¹ verificou-se ainda que os TG aumentavam com a idade e com a HbA1c, estimando-se um risco de hipertrigliceridemia 1,53 vezes superior a cada ano a mais de idade. Num estudo em Porto Alegre,²³ em adolescentes com DM1, observou-se que os níveis médios de CT, TG e LDL-C foram mais elevados nas adolescentes do sexo feminino, que também apresentaram prevalência 2 vezes superior de obesidade. Similarmente a outros estudos, também o estudo no Bangladesh²² verificou uma maior tendência para dislipidemia no sexo feminino. Na nossa amostra, não se encontrou evidência destas relações, observando-se apenas uma tendência para o decréscimo do HDL-C e, por consequência, do CT, com a idade (figura 4). Por outro lado, a associação da dislipidemia com o controlo glicémico foi observada.

Vários estudos associaram HbA1c elevada à dislipidemia, reforçando que a probabilidade de esta ocorrer é significativamente reduzida pela otimização do controlo glicémico.^{1,11} No estudo no

Bangladesh,²² o grupo com dislipidemia apresentou glicemia em jejum e HbA1c médias significativamente mais altas. Também na nossa amostra, no grupo com dislipidemia, a HbA1c e a glicemia capilar média apresentaram tendência para ser superiores.

Os parâmetros que quantificam a variabilidade glicêmica assumiram destaque pelo facto de o CV estar significativamente aumentado no grupo com dislipidemia. Considera-se que o CV, por ser uma medida relativa à média, é mais descritivo do que o DP isoladamente, o que é compatível com os resultados que obtivemos, em que a relação entre dislipidemia e DP elevado apresentou grau de significância inferior ao CV. Define-se estabilidade glicêmica quando o CV é inferior a 36%,¹⁵ todavia, o impacto das flutuações da glicemia no risco de complicações é ainda incerto.^{15,24} Teoricamente, as implicações clínicas atribuem-se ao efeito dos radicais livres no dano endotelial e na formação de placas ateroscleróticas.^{6,15} Dado o carácter fortemente informativo do CV, defende-se que a monitorização diária da glicemia é preponderante na prevenção de complicações,¹⁴ recomendando-se que a variabilidade glicêmica seja registada através de medidas standardizadas para reportar e analisar os dados.¹⁵ Atualmente, segundo o último consenso da ATTD,²⁵ a melhor medida para avaliar o controlo glicémico na DM1 consiste na percentagem de tempo passado no alvo glicémico (70-180 mg/dl), que se pretende que seja $\geq 70\%$. Contudo, ainda existem poucos estudos que comprovem a influência destas medidas a longo prazo na diabetes, particularmente nas crianças.^{15,25}

Outro dado importante na correlação entre o perfil lipídico e o controlo glicémico foi a associação significativa entre valores da razão TG:HDL-C ≥ 2 e HbA1c $>7,5\%$, sublinhando-se que esta razão tem sido associada a DCV, segundo estudos em crianças e adolescentes.⁹ No estudo *SEARCH for Diabetes in Youth*,²⁶ os doentes com DM1 que tinham bom controlo glicémico apresentaram níveis mais baixos de TG e mais altos de HDL-C, comparativamente aos que tinham mau controlo. Embora a dislipidemia não seja uma complicação invariável da DM1, nos casos com mau controlo, detetou-se, em vários estudos, uma tríade aterogénica constituída por TG elevados, HDL-C baixo e aumento da prevalência de partículas de LDL-C mais pequenas e densas.^{9,26} Estima-se que a ligação entre estes componentes seja secundária ao aumento das partículas remanescentes de VLDL e de quilomicron circulantes, devido a mecanismos associados à insulinoresistência.^{27,28,29} Apesar da tríade aterogénica responsável pelo risco aumentado de DCV, o risco independente da hipertriglicidemia, cujo papel tem sido defendido, é ainda controverso, dado que muitos modelos são controlados pelo HDL-C e LDL-C.³⁰ Um estudo brasileiro em adultos com DM1³¹ obteve resultados que reforçam o impacto dos TG, ao mostrar que o seu aumento se correlacionou com RAC elevada, controlo glicémico inadequado, sedentarismo, tabagismo, idade ≥ 40 anos, IMC ≥ 25 Kg/m² e duração de doença ≥ 10 anos.

Nos estudos mencionados, a par com o nosso, o valor de LDL-C foi o parâmetro menos vezes alterado. Utilizamos o ponto de corte de 130mg/dl, implicado na definição de dislipidemia,⁷ todavia, o alvo para crianças com DM1 é mais estrito do que para a população em geral, devido ao seu risco cardiovascular aumentado, pelo que se recomendam níveis de LDL-C<100 mg/dL.^{1,6,10} Aplicado este limite, a prevalência global de indivíduos acima do alvo sobe de 3,4% para 23,4%, sublinhando a necessidade de interpretar os dados à luz do efeito cumulativo dos fatores de risco destes adolescentes. Por outro lado, nenhum doente apresentou LDL-C≥160mg/dl, nível a partir do qual a ADA recomenda a instituição de terapêutica farmacológica.¹ O tratamento da dislipidemia começa pela intervenção não farmacológica, a partir de uma orientação nutricional próxima e personalizada,⁶ e reavaliação do perfil lipídico em jejum após 3 a 6 meses.¹ O passo seguinte é a terapêutica farmacológica, baseada primariamente nos níveis de LDL-C, estando aprovado o uso de agentes antidislipidémicos a partir dos 10 anos de idade, se o LDL-C exceder os seguintes limites, apesar das medidas não farmacológicas:¹ LDL-C≥160 mg/dL ou LDL-C entre 130 e 159 mg/dL, na presença de um ou mais fatores risco de DCV (obesidade, tabagismo ou história familiar de DCV precoce). O objetivo da terapia farmacológica é atingir um LDL-C<100 mg/dL¹⁰, sendo as estatinas a terapêutica de 1ª linha.⁶

Vários estudos comprovaram a maior suscetibilidade do LDL-C à oxidação nos indivíduos com DM1, sendo a hiperglicemia a única variável independente associada ao maior efeito oxidativo, principalmente no estado pós-prandial, em que parece diminuir a atividade e afinidade dos recetores de LDL-C.³² A oxidação do LDL-C é crucial no início e perpetuação da aterosclerose, pela sua modificação covalente e consequentes efeitos pró-aterogénicos.³² Um estudo australiano³³ mostrou que, nos indivíduos com DM1 com perfil lipídico normal, o tamanho da partícula de LDL-C e o conteúdo de vitamina E, o seu principal antioxidante, foram menores em relação a controlos e associados a menor vasodilatação do endotélio.

Numa metanálise da AAP,³⁴ avaliaram-se os fatores de risco para dislipidemia na infância, independentemente da DM1, identificando-se como principal determinante o excesso de peso e de massa gorda, com o excesso de peso durante a infância a mostrar-se como preditor independente de dislipidemia na idade adulta. Este conceito foi reforçado por uma análise do NHANES,³⁵ que demonstrou maior probabilidade de níveis lipídicos prejudiciais em adolescentes com IMC superior. Nos EUA, a dislipidemia surge em cerca de 14, 22 e 43% dos jovens com peso adequado, excesso de peso e obesidade, respetivamente, reportando-se, noutros países, taxas semelhantes de dislipidemia associada à obesidade em idade pediátrica.⁷ Tal justifica-se pela insulinoresistência decorrente do aumento de massa corporal, sendo que, na DM1, o ganho de peso decorrente do tratamento insulínico intensivo contribui para um perfil lipídico mais aterogénico.³⁶ Quer no estudo brasileiro efetuado em adultos atrás mencionado³¹ quer num

estudo de jovens com DM1 em Los Angeles,³⁷ o IMC afirmou-se como fator de risco modificável para dislipidemia na DM1, sendo o seu aumento relacionado com alterações significativas em todas as frações avaliadas (CT, LDL-C, HDL-C e TG). Num estudo americano sobre o uso de fármacos antilipidémicos na DM1³⁸ e no estudo DCCT,³⁶ o aumento de peso mostrou-se causalmente relacionado com as alterações lipídicas e a melhoria do controlo glicémico só resultou em reduções nos lípidos nos doentes com baixo ganho de peso durante o período de intervenção, documentando a associação entre excesso de peso e dislipidemia na DM1. No nosso estudo, não se encontrou associação entre o IMC e a ocorrência de dislipidemia, facto que pode ser justificado pelo reduzido número de casos com critérios de excesso de peso ou obesidade, que poderá ser, por si, indicador de um seguimento adequado destes adolescentes. Quanto ao tempo de evolução de doença, a relação com a dislipidemia não foi significativa no estudo no Bangladesh,²² tal como na nossa amostra, enquanto o estudo de Porto Alegre²³ encontrou uma associação significativa entre a duração de doença e o aumento do CT e LDL-C e ainda elevação da TA. No estudo no Bangladesh,²² verificou-se que a ocorrência de HTA foi significativamente superior no grupo com dislipidemia. Embora estes resultados não tenham sido observados na nossa amostra, a concomitância de dislipidemia e HTA parece ocorrer nos casos de pior controlo glicémico, ao qual se adicionam os restantes fatores de risco para DCV.¹⁰ Na amostra, o número de casos de microalbuminúria foi reduzido para estabelecer relações com os restantes parâmetros analisados. Não obstante, os estudos apontam para que a melhoria do controlo glicémico reduza o risco de microalbuminúria, assumindo, contudo, que este não seja o único fator determinante.³⁹ O impacto do perfil lipídico tem sido investigado e as pesquisas salientam que o aumento do CT e a maior propensão do LDL-C à oxidação têm efeitos prejudiciais a nível renal, interligando o efeito negativo sinérgico da hiperglicemia e da dislipidemia.⁴⁰ Nos estudos DCCT³⁶ e EURODIAB⁴¹, os valores de CT e LDL-C foram progressivamente mais elevados ao longo dos estádios da ND. Num estudo em adultos, na Croácia,¹² o valor do CT foi associado à redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e o aumento do LDL-C foi associado a taxas de excreção urinária de albumina (UAE) mais elevadas, ao passo que níveis elevados de HDL-C estiveram associados a taxas de UAE mais baixas. Sublinha-se que mesmo um ligeiro aumento da taxa de UAE augura risco cardiovascular,¹² e, por isso, embora seja necessário um seguimento mais prolongado destes indivíduos, o HDL-C prevê-se duplamente protetor.^{12,42} Foi ainda verificado que o diâmetro das partículas de LDL-C foi menor nos pacientes com microalbuminúria,¹² o que é coerente com as alterações do LDL-C na DM1 já mencionadas.

Em estudos anteriores, em adolescentes, as taxas de microalbuminúria relatadas variavam entre 3 e 25,4%,² pelo que a nossa amostra se situa no extremo inferior da prevalência. Apesar da

influência da suscetibilidade individual, a duração da DM1 considera-se, classicamente, fator de risco, estimando-se que a maioria dos doentes desenvolva nefropatia cerca de 15 anos após o diagnóstico.³⁹ O tempo aproximado de progressão de microalbuminúria para proteinúria persistente é de 9 anos, o que alerta para o limitado tempo de janela para uma intervenção eficaz.³⁹ O risco de progressão para ND é maior quanto mais precoce for o aparecimento de microalbuminúria,³⁹ pelo que o facto de não se ter encontrado uma frequência importante de microalbuminúria na amostra é, pelo menos a curto prazo, indicador de bom prognóstico.

A reduzida dimensão amostral, conjugada com a baixa prevalência de dislipidemia, pode justificar o facto de não termos encontrado relação entre as alterações no perfil lipídico e as variáveis sexo, idade, duração de doença, IMC, TA e RAC, tal como descritas na literatura. Ao mesmo tempo, o estudo dos fatores associados à ND foi comprometido pela reduzida ocorrência de microalbuminúria. Para além disso, não foi averiguada a história familiar de dislipidemia, os hábitos de exercício físico ou o nível socioeconómico dos doentes, componentes que podem influenciar os valores de lípidos apresentados.

Conclusão

A hiperglicemia e a dislipidemia são alterações metabólicas comumente encontradas nos adolescentes com DM1 e contribuem de forma importante para o risco a médio e longo prazo de DCV e de ND, o que torna essencial a sua prevenção.¹ Um bom controlo metabólico durante a infância e adolescência é crucial para a saúde e qualidade de vida futura,⁵ com efeito comprovado na prevenção e atraso das complicações da DM1. Nesse sentido, as medidas de rastreio, monitorização e controlo da doença com benefício conhecido devem ser adotadas o mais precoce e regularmente possível, de forma sistemática e abrangente.

Os resultados obtidos, a par com os estudos prévios da matéria, apontam para a vantagem do uso de PSCI no controlo glicémico e, extensivamente, no perfil lipídico, estando associada a valores inferiores de TG e da razão TG:HDL-C, variáveis com comprovado impacto no risco aterogénico. No CMIN-CHUP, atualmente, estão a ser cumpridas as metas nacionais de implementação da PSCI, havendo sempre um longo caminho a percorrer, constantemente enquadrado com as atualizações científicas e tecnológicas. Os valores de HbA1c média da amostra ilustram o desafio inerente ao alcance de um bom controlo glicémico, sendo, no panorama geral, em comparação com outros estudos, bastante encorajadores.

Quanto ao perfil lipídico, destaca-se a frequência relativamente baixa de dislipidemia na amostra, apesar do tempo médio de evolução da doença considerável. De facto, o CMIN-CHUP prima por iniciativas de educação e promoção da saúde, com foco em práticas de alimentação equilibrada e de exercício físico, que, aliadas ao controlo glicémico, terão potencial contribuição para estes resultados. Realça-se ainda a importância de compreender o contexto de cada adolescente e de envolver as famílias na gestão da doença, pois o sucesso da terapêutica na DM1 depende exatamente de uma abordagem realista e multifatorial.

Os valores obtidos a partir da monitorização diária da glicemia revelaram-se fundamentais, uma vez que o estudo da variabilidade glicémica permitiu detetar a associação entre o perfil lipídico e o controlo glicémico, apesar da HbA1c média não ter ilustrado de forma inequívoca esta correlação.

Ressalta-se a importância de cada um dos componentes do perfil lipídico, não só no que toca às suas alterações quantitativas, mas também qualitativas. Apesar da elevação dos níveis de LDL-C não ser a anomalia mais prevalente, os estudos certificam que, na DM1, as partículas de LDL-C têm especificidades que lhes conferem maior potencial de formação de placas ateroscleróticas e dano da função renal, pelo que os alvos devem ser rigorosos nos adolescentes com DM1.^{32,33,34} Sublinha-se ainda o impacto dos TG, cuja elevação foi bastante prevalente no grupo com dislipidemia e que vários estudos associam a importante risco de DCV, alertando para a sua

monitorização.^{27,30} No outro extremo, reforça-se o papel benéfico dos níveis de HDL-C, com efeitos demonstrados na diminuição do risco de DCV e de ND.⁴²

Pela relevância da dislipidemia a médio e longo prazo, estando associada a alterações incipientes que resultam nas complicações da idade adulta, é fundamental zelar pelo tratamento apropriado, com início na dieta, exercício e otimização do controlo glicémico.⁶ O facto de não termos encontrado nenhum caso com critérios para terapêutica farmacológica aponta para a potencialidade e premência de adotar, numa fase precoce, as respetivas alterações no estilo de vida. Ainda assim, salienta-se a subutilização da farmacoterapia nas crianças com DM1 que apresentam dislipidemia,⁴³ realçando que, idealmente, a decisão deve ser baseada na estimativa da diminuição absoluta do risco de DCV e nos potenciais efeitos laterais da intervenção.

Quanto à ND, importa atentar na sua evolução natural, com maior potencial de reversibilidade na fase inicial, que pode durar vários anos, com alterações subclínicas passíveis de deteção precoce,⁶ se for realizada uma vigilância adequada. O adequado controlo glicémico e dos fatores de risco, incluindo o diagnóstico precoce de dislipidemia e HTA, são recomendados para diminuição da progressão da ND.¹

Como apontamento final, consideramos que o estudo foi representativo dos múltiplos fatores interrelacionados na DM1, em que o desvio de um parâmetro, pode, em cadeia, descontrolar os restantes. Aí se encontra a complexidade da gestão da doença e, ao mesmo tempo, a possibilidade de, a partir de um conjunto de medidas integradas e equilibradas entre si, alcançar as metas procuradas. O objetivo será sempre o de melhorar o dia-a-dia daqueles que lidam, desde muito cedo, com uma doença crónica cujo controlo vai ao nível do detalhe. Assim, qualquer impacto dos resultados obtidos em propostas para melhorar a sua qualidade de vida, presente e futura, é uma verdadeira conquista.

Apêndice

Tabela I - Descrição da amostra

	PSCI n=65		MAI n=42		Total n=107		p
Sexo masculino, n (%)	44	(67,7)	27	(64,3)	71	(66,4)	0,877
Idade média, anos (DP)	13,7	(2,5)	15,1	(2,4)	14,2	(2,5)	0,005
Duração média de doença, anos (DP)	6,4	(3,4)	7,8	(5,0)	7,0	(4,1)	0,093
DDT média, UI/kg (DP)	0,90	(0,27)	0,83	(0,36)	0,87	(0,31)	0,289
Controlo glicémico							
HbA1c média, % (DP)	7,4	(0,9)	8,5	(1,6)	7,8	(1,3)	<0,001
HbA1c média > 7,5%, n (%)	28	(43,1)	32	(76,2)	60	(56,1)	0,002
Glicemia capilar média, mg/dl (DP)	173,2	(32,0)	181,7	(39,5)	176,3	(35,0)	0,238
Desvio padrão da glicemia capilar, mg/dl (DP)	79,3	(21,6)	86,7	(32,8)	81,9	(26,2)	0,173
Coeficiente de variação médio, % (DP)	45,6	(8,4)	47,4	(14,0)	46,3	(10,7)	0,435
Coeficiente de variação médio ≥ 36%, n (%)	60	(92,3)	31	(86,1)	91	(90,1)	0,318
Medições da glicemia diária, n (DP)	6,3	(2,3)	5,1	(1,5)	5,9	(2,1)	0,060
Medições da glicemia diárias < 5, n (%)	12	(19,7)	14	(40,0)	26	(27,1)	0,031
Perfil lipídico							
CT médio mg/dl (DP)	155,7	(30,2)	157,8	(35,3)	156,5	(32,1)	0,749
TG médio mg/dl (DP)	63,5	(22,0)	80,7	(43,2)	70,3	(33,0)	0,020
HDL-C médio mg/dl (DP)	60,9	(14,0)	56,2	(15,0)	59,1	(14,5)	0,101
LDL-C médio mg/dl (DP)	83,5	(23,3)	86,4	(27,4)	84,7	(24,9)	0,567
Dislipidemia, n (%)	6	(9,2)	8	(19,0)	14	(13,1)	0,141
Razão TG:HDL-C média (DP)	1,1	(0,5)	1,5	(0,9)	1,3	(0,7)	0,009
Razão TG:HDL-C ≥2, n (%)	5	(7,7)	9	(21,4)	14	(13,1)	0,040
Índice de Massa Corporal, n (%)							0,338
Magreza	1	(1,5)	0	(0,0)	1	(0,9)	
Normal	42	(64,6)	31	(73,8)	73	(68,2)	
Excesso de peso	15	(23,1)	10	(23,8)	25	(23,4)	
Obesidade	7	(10,8)	1	(2,4)	8	(7,5)	
Tensão Arterial, n (%)							0,142
TA normal	36	(61,0)	17	(41,5)	53	(53,0)	
Pré-HTA	17	(28,8)	19	(46,3)	36	(36,0)	
HTA	6	(10,2)	5	(12,2)	11	(11,0)	
Função Renal							
RAC, mg/g (DP)	10,2	(13,9)	7,2	(4,5)	9,0	(11,1)	0,185
Microalbuminúria, n (%)	4	(8,9)	0	(0,0)	4	(5,3)	0,237

PSCI – Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina, **MAI** – Múltiplas Administrações de Insulina, **DP** – Desvio-padrão, **DDT** – Dose Diária Total de insulina, **UI/kg**– Unidades de Insulina/kg, **HbA1c** – Hemoglobina glicada A1c, **CT** – Colesterol total, **TG** – Triglicerídeos, **HDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade, **LDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, **HTA** – Hipertensão Arterial, **RAC** – Razão albumina:creatinina urinária.

Tabela II - Perfil lipídico do grupo com dislipidemia

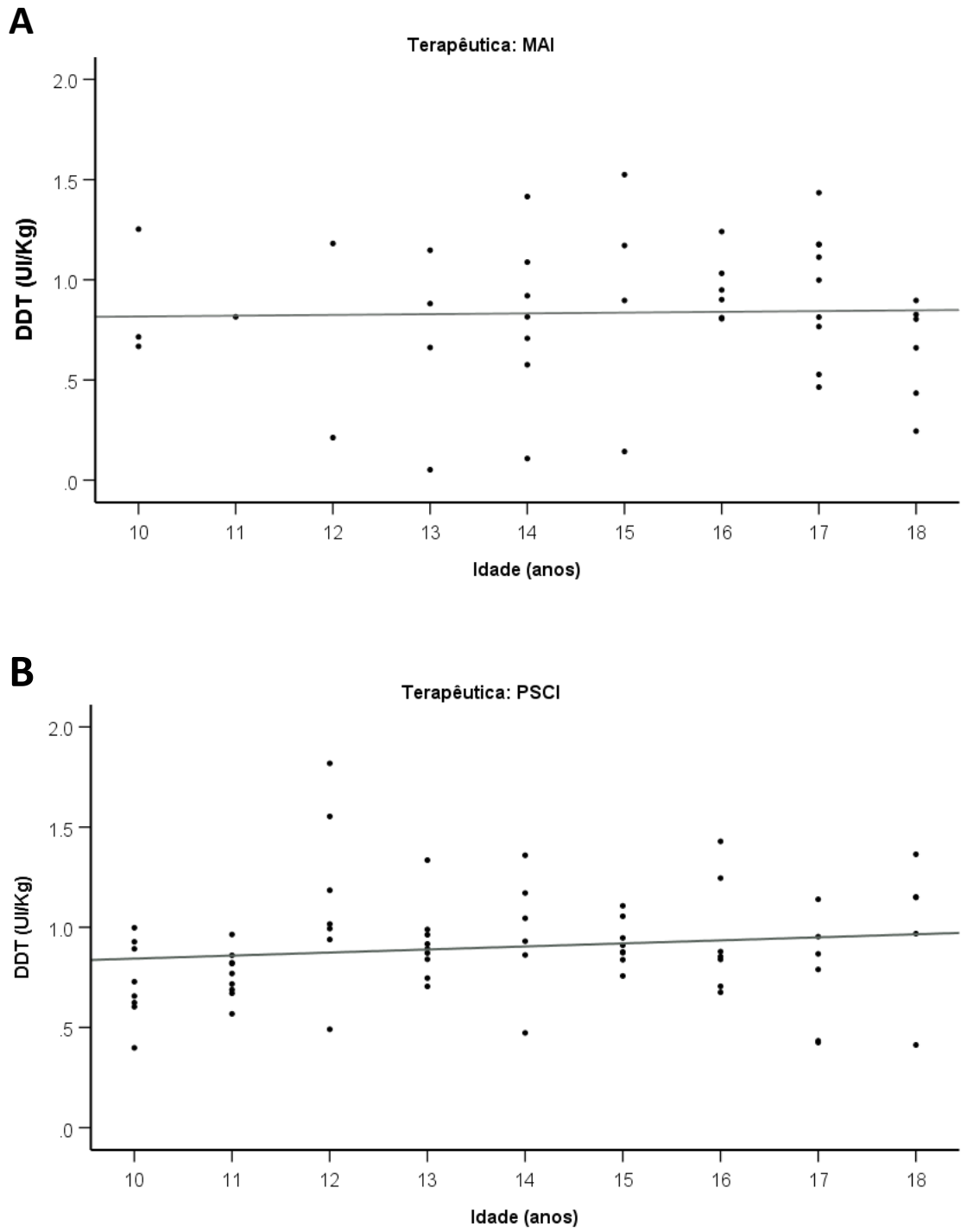
n	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	Razão TG:HDL-C
1	241	165	51	157	3,24
2	260	203	68	151	2,99
3	250	232	77	127	3,01
4	229	75	66	148	1,14
5	216	100	78	118	1,28
6	226	92	101	112	0,91
7	220	52	101	109	0,51
8	88	146	26	33	5,62
9	150	141	72	50	1,96
10	167	98	36	111	2,72
11	125	93	39	67	2,38
12	131	79	35	80	2,26
13	126	73	36	75	2,03
14	199	56	56	132	1,00

CT – Colesterol total, **TG** – Triglicerídeos, **HDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade, **LDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

Tabela III - Controlo glicémico nos grupos com ou sem dislipidemia

	Com dislipidemia n=14		Sem dislipidemia n=93		p
HbA1c média, % (DP)	8,4	(1,8)	7,8	(1,2)	0,358
HbA1c média > 7,5%, n (%)	9	(64,3)	51	(54,8)	0,507
Glicemia capilar média, mg/dl (DP)	194,0	(50,4)	173,8	(31,7)	0,288
Desvio padrão da glicemia capilar, mg/dl (DP)	98,9	(42,8)	79,6	(22,5)	0,223
Coeficiente de variação médio, % (DP)	52,1	(18,4)	45,5	(9,1)	0,044
Coeficiente de variação médio ≥ 36%, n (%)	12	(100,0)	79	(88,8)	0,221
Medições da glicemia diária, n (DP)	6,9	(3,0)	5,8	(1,9)	0,110
Medições da glicemia diárias < 5, n (%)	3	(27,3)	23	(27,1)	0,988

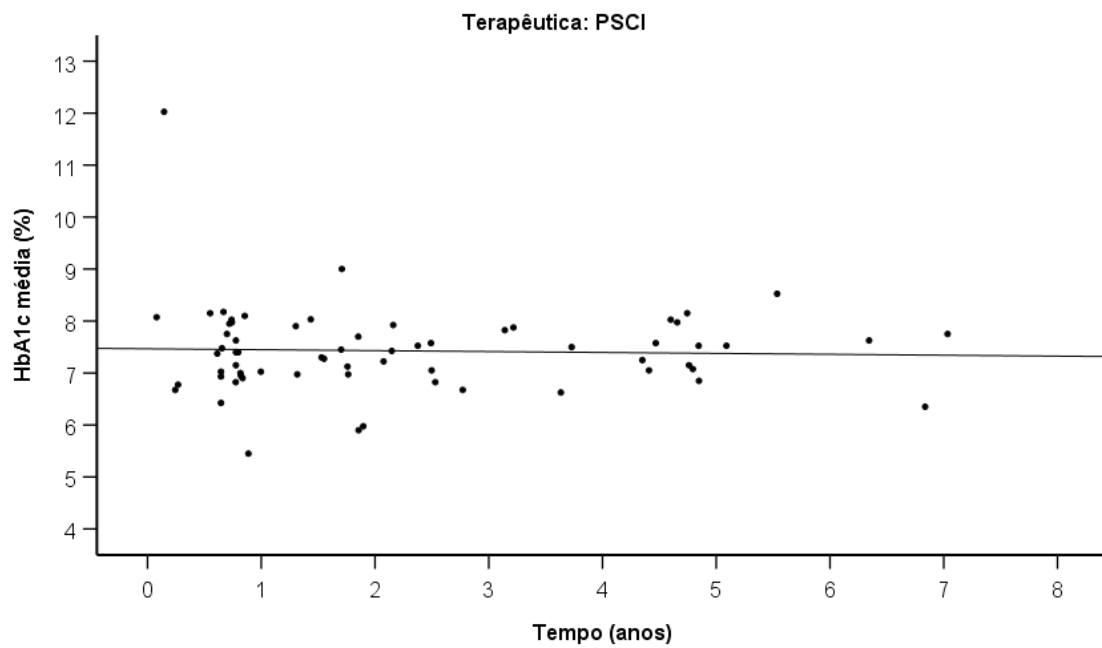
HbA1c – Hemoglobina glicada A1c, **DP** – Desvio-padrão



UI/Kg – Unidade de insulina/kg

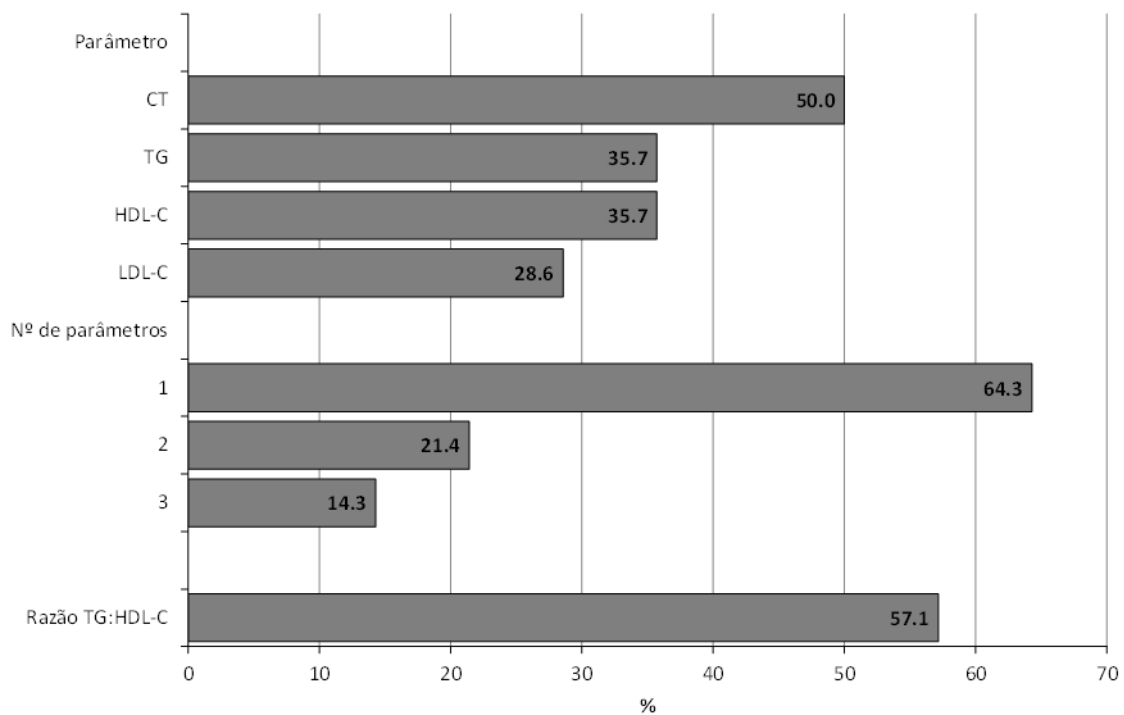
Figura 1 – Relação da dose diária total (DDT) com a idade, por modalidade terapêutica:

- A) Múltiplas Administrações de Insulina (MAI)**
- B) Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina (PSCI)**



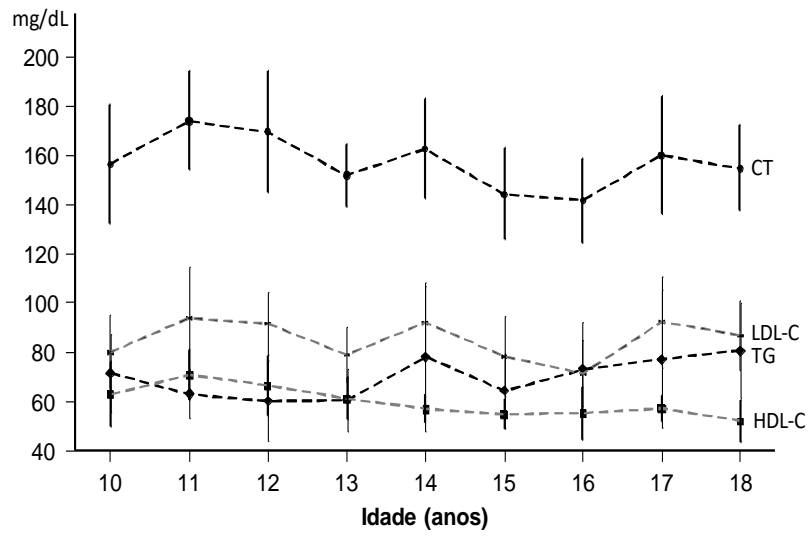
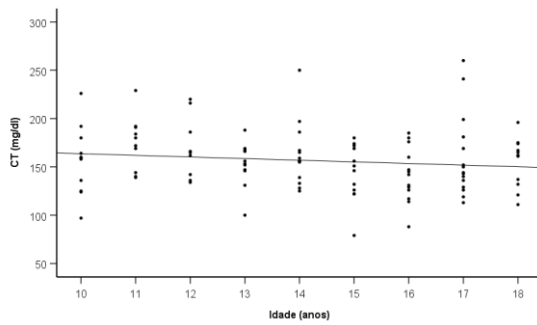
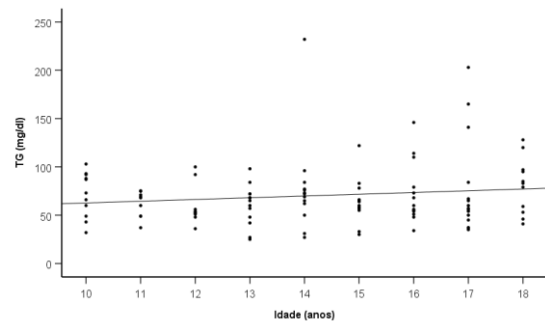
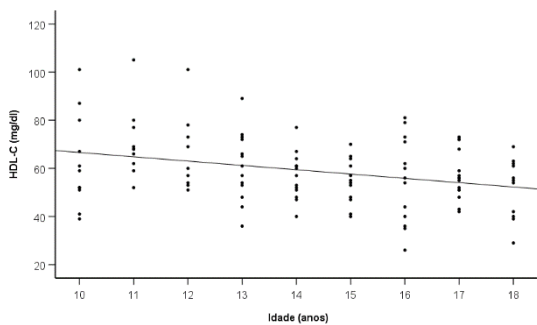
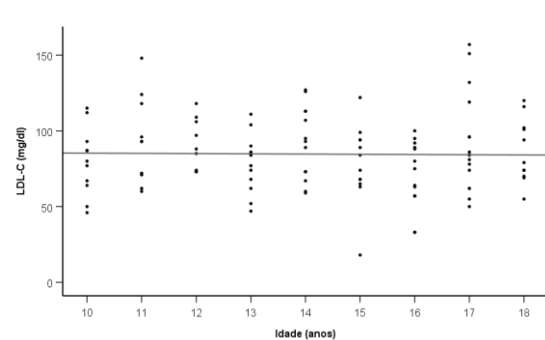
HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

Figura 2 – Relação da HbA1c média com o tempo de utilização de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina (**PSCI**)



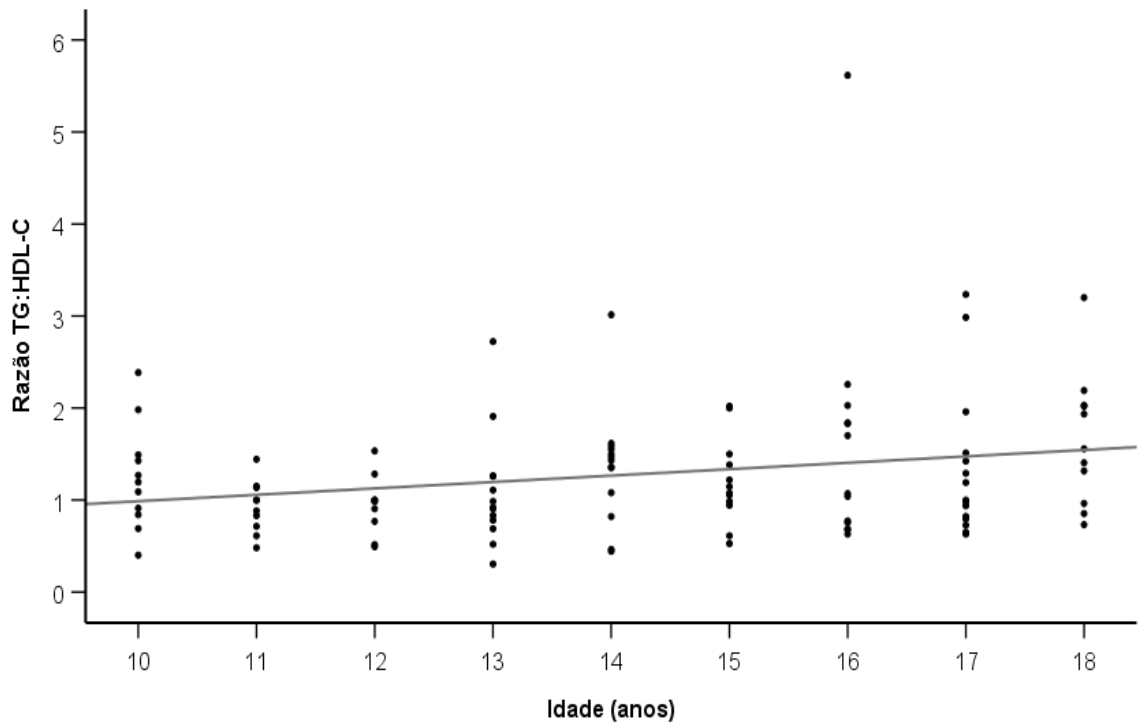
CT – Colesterol total, **TG** – Triglicerídeos, **HDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade, **LDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

Figura 3 – Frequência das alterações do perfil lipídico no grupo com dislipidemia

A**B****C****D****E**

CT – Colesterol total, **TG** – Triglicerídeos, **HDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade, **LDL-C** – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

Figura 4 – Evolução dos parâmetros do perfil lipídico com a idade



TG – Triglicerídeos, HDL-C – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade

Figura 5 – Evolução da razão triglicerídeos:HDL-C com a idade

Bibliografia

1. Levitsky L, Misra M. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Up to date, 2018.
2. Demirel F, Tepe D, Kara O, Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013; 5:145-9.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: 7ª edição, 2015.
4. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes Factos e Números – O ano de 2015: 8.ª Edição, 2016.
5. Narayan K, Boyle J, Thompson T, Sorensen S, Williamson D, Lifetime risk for diabetes mellitus in United States. *JAMA*, 2003; 290: 1884-90.
6. Levitsky L, Misra M. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Up to date, 2018.
7. Ferranti S, Newburger J. Dyslipidemia in children: Definition, screening, and diagnosis. Up to date, 2018.
8. Matheus A, Cobas R, Gomes M. Dislipidemias no Diabetes Melito Tipo 1: Abordagem Atual. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008; 52(2): 334-9.
9. Hartz J, Ferranti S, Gidding S. Hypertriglyceridemia in Diabetes Mellitus: Implications for Pediatric Care. *Journal of the Endocrine Society*, 2018; 2(6): 497-512.
10. Ferranti S, Newburger J. Overview of the management of the child at risk for atherosclerosis. Up to date, 2017.
11. Carneiro L, Lacerda E, Costa V, *et al.* Perfil lipídico de crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Nutr. clín. diet. Hosp*, 2017; 37(4):23-28
12. Bulum T, Kolaric B, Duvnjak L. Lower levels of total HDL and HDL3 cholesterol are associated with albuminuria in normoalbuminuric Type 1 diabetic patients. *J Endocrinol Invest*, 2013; 36:574-8
13. Direção-Geral da Saúde. Circular normativa nº 033/2011, 06/12/2012. Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c.
14. Brownlee M, Hirsch I. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*, 2006; 295:1707.
15. DiMeglio L, Acerini CL, Codner E, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018; 19(27):105–114.
16. Direção-Geral da Saúde. Saúde Infantil e Juvenil - Programa Nacional, 2012.
17. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes, 2017.
18. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, *et al.* Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*, 2017; 318:1358.
19. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*, 2009; 10:52.
20. Despacho n.º 13277/2016, Diário da República, 2.ª série. N.º 213 (07/11/2016); 33021-33022.
21. Maahs D, Maniatis A, Nadeau K, *et al.* Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 2005; 147:544.
22. Zabeen B, Balsa A, Islam N, Parveen M, Nahar J, Azad K. Lipid Profile in Relation to Glycemic Control in Type 1 Diabetes Children and Adolescents in Bangladesh. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018; 22:89-92.
23. Golle C, Bernardes S, Nunes L. Prevalência de fatores de risco cardiovasculares em adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. *Adolesc. Saude Rio de Janeiro*, 2018; 15(1): 26-33.

24. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, *et al.* Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*, 2017; 40:832–838.
25. Beck R, Bergenstal R, Cheng P, *et al.* The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2019; 00(0):1-13.
26. Guy J, Ogden L, Wadwa R, *et al.* Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. 2009; 32(3):416–420.
27. Kushner P, Cobble M. Hypertriglyceridemia: the importance of identifying patients at risk. *Postgrad Med*, 2016; 128(8):848–858.
28. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821(5):819–825.
29. Adiels M, Olofsson S, Taskinen M, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28(7):1225–1236.
30. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol*, 2000;86(9):943–949.
31. Silveira A, Gomes K, Fernandes A, Domingueti C. Avaliação de fatores de risco para dislipidemia em pacientes diabéticos tipo 1. *RSC online*, 2017; 6(1): 33- 48.
32. Castro S, Faria-Neto H, Gomes M. 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):157-64.
33. Skyrme-Jones R, O'Brien R, Luo M, Meredith I. Endothelial Vasodilators function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in type 1 diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35:292-9.
34. Haney E, Huffman L, Bougatsos C, Freeman M, Steiner R, Nelson H. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*, 2007; 120(1): e189-207.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of abnormal lipid levels among youths --- United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010; 59:29.
36. Purnell J, Hokanson J, Marcovina S, Steffes M, Cleary P, Brunzell J. Effect of excessive weight-gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from DCCT. *Diabetes control and complications trial. JAMA*, 1998; 280(2):140-6.
37. Reh C, Mittelman S, Wee C, Shah A, Kaufman F, Wood J. A longitudinal assessment of lipids in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2011; 12:365–371.
38. Maahs D, Wadwa R, McFann K *et al.* Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2007;150 (2):146–150.
39. Salgado P, Penido M, Júnior A, Oliveira M, Santana N, Silva A. Abordagem da Nefropatia Diabética em Pediatria. *Rev Med Minas Gerais*, 2006; 15(4): 234-41.
40. Galler A, Müller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Münch G. Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and nepsilon-(carboxymethyl)lysine ELISA. *Diabetes Care*, 2003;26:2609-15.
41. Soedamah-Muthu S, Chaturvedi N, Witte D, *et al.* Relationship Between Risk Factors and Mortality in Type 1 Diabetic Patients in Europe - The EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*, 2008; 31 (7):1360–1366
42. Molitch M, Rupp D, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminúria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29:78-82.
43. Nambam B, DuBose S, Nathan B, *et al.* Therapeutic inertia: underdiagnosed and undertreated hypertension in children participating in the T1D Exchange Clinic Registry. *Pediatr Diabetes*, 2016; 17:15.