



**Níveis séricos de Proteína C Reactiva e Perfil Lipídico  
numa população de crianças e adolescentes com  
Diabetes Mellitus tipo 1**

C-Reactive Protein and Lipid Levels in Young Subjects with  
Type 1 Diabetes Mellitus

**Alexandra Filipa Rosa Simões**

**Orientada por: Dra. Carla Vasconcelos**

**Trabalho de Investigação**

**UAG-MC/HSJ, Porto 2007/2008**



## **AGRADECIMENTOS**

À minha Orientadora, Dra. Carla Vasconcelos, por toda a orientação e dedicação a esta tese, pelo constante apoio e disponibilidade manifestadas ao longo deste trabalho.

À enfermeira Armandina Alves pelo apoio, disponibilidade e imprescindível colaboração na realização deste trabalho.

À Unidade Autónoma da Mulher e da Criança do Hospital de São João, em especial à Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica pela cooperação ao longo da elaboração deste trabalho.

## ÍNDICE

Agradecimentos.....	i
Lista de Abreviaturas.....	iii
Resumo .....	iv
Abstract .....	vi
Introdução.....	1
Objectivos.....	7
Material e Métodos .....	8
Resultados.....	12
Discussão.....	19
Conclusões.....	27
Referências Bibliográficas .....	28
Anexos.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

ApoB – Apolipoproteína B

CDC – Center for Disease Control and Prevention

CT – Colesterol total

DCV – Doença Cardiovascular

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

HbA<sub>1</sub>C – Hemoglobina Glicosilada A<sub>1</sub>C

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HSJ – Hospital de São João

HTA – Hipertensão arterial

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PCR – Proteína C reactiva

TG – Triglicerídeos

## RESUMO

**Introdução:** O processo aterosclerótico parece ter início na infância e agravar-se com a elevação da glicemia e colesterol séricos. A proteína C reactiva (PCR) é um marcador bioquímico independente do risco de Doença Cardiovascular (DCV) em adultos, mas a sua relação com a dislipidemia e outros factores de risco em adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) permanece ainda desconhecida.

**Objectivo:** Estudar a associação entre os níveis de PCR e o perfil lipídico em crianças e adolescentes com DM1.

**Métodos:** A amostra foi constituída por 77 crianças/adolescentes (M=40; F=37) com DM1 e idades compreendidas entre os 7 e 19 anos, seguidas na consulta externa de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica (HSJ). Foi realizada a avaliação antropométrica, bioquímica e registo dos valores de pressão arterial.

**Resultados:** A amostra estudada apresentava uma média de duração da doença de  $8,44 \pm 2,88$  anos. Da população diabética total, 18,18% (n=14) tinham valores de PCR superiores aos valores de referência ( $\geq 3$  mg/dL). Valores elevados de PCR foram fracamente associados com valores elevados de triglicerídeos e com o excesso de peso/obesidade. Apesar das restantes variáveis lipídicas não estarem correlacionadas com a PCR, observou-se que 44,16% (n=34) das crianças/adolescentes apresentavam alterações dos níveis de colesterol total e 54,55% (n=42) apresentavam alterações dos níveis de colesterol LDL. A prevalência de excesso de peso e obesidade foi de 18,18% (n=14) e 6,49% (n=5), respectivamente.

**Conclusão:** Neste estudo a PCR não foi fortemente associada com um perfil lipídico desfavorável. Contudo, algumas crianças e adolescentes diabéticos

apresentam alterações no seu perfil lipídico, as quais, possivelmente, serão factores de risco de DCV.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus tipo 1, Proteína C Reactiva, Perfil lipídico, Processo Aterosclerótico

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The atherosclerotic process appears to begin during childhood and becomes worse when glycaemia and cholesterol levels increase. C-reactive protein (CRP) is an independent biochemical marker of cardiovascular disease (CVD) risk in adults, but its relation to dyslipidemia and other risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is unknown.

**Objective:** To study the association between CRP levels and lipids in young subjects with T1DM.

**Methods:** The sample was constituted by 77 infants/adolescents (M=40; F=37) with T1DM and ages between 7 and 19 years-old, attending the Diabetes Paediatric extern consultation (HSJ). It was realized anthropometric evaluation, biochemist and register of blood pressure values.

**Results:** The average of the disease duration for the sample studied was  $8,44 \pm 2,88$  years. From the totality of the diabetic population, 18,18% (n=14) had CRP levels higher than the recommended ( $\geq 3$  mg/dL). Elevated CRP levels were weakly associated with elevated triglycerides levels and overweight/obesity. In spite of the remaining lipids were not correlated with CRP, it was observed that 44,16% (n=34) of the infants/adolescents presented changes in the levels of total cholesterol and 54,55% (n=42) presented changes in the levels of LDL cholesterol. The prevalence of overweight and obesity was 18,18% (n=14) and 6,49% (n=5), respectively.

**Conclusion:** In this study CRP was not strongly associated with unfavourable lipid profile. However, some of the diabetic infants/adolescents presented changes in their lipid profile, those, probably will be risk factors of CVD.



**Key-words:** Type 1 diabetes mellitus, C-reactive protein, Lipid profile, Atherosclerotic process



## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) abrange um grupo de alterações metabólicas que compartilham o fenótipo comum de hiperglicemia como resultado de defeitos na secreção de insulina, acção de insulina, ou ambas. A deficiente acção da insulina nos tecidos alvo, tanto pela secreção inadequada de insulina como pela diminuição da resposta à insulina pelos tecidos, leva a alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas <sup>(1-3)</sup>.

As consequências agudas da diabetes, podem observar-se aquando da apresentação inicial, incluem cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicémico <sup>(2)</sup>.

As complicações a longo prazo da diabetes, complicações crónicas, abrangem a retinopatia com potencial perda de visão; nefropatia que leva a falência renal; neuropatia periférica com risco de deformação, ulceração e amputação dos pés; neuropatia do sistema nervoso autónomo causando sintomas gastrointestinais, geniturinários e cardiovasculares, e disfunção sexual <sup>(1, 2)</sup>. Indivíduos com diabetes têm uma incidência aumentada de doença cardiovascular aterosclerótica, doença arterial periférica e doença cerebrovascular <sup>(1)</sup>.

Actualmente, a DM é classificada com base no processo patogénico que leva à hiperglicemia. Em 1997, a *American Diabetes Association* (ADA) publicou novos critérios de diagnóstico e classificação; em 2003 modificações foram feitas relativamente ao diagnóstico de hipoglicemia em jejum. A classificação da diabetes inclui 4 classes clínicas – Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Mellitus Gestacional e um último grupo, que inclui tipos específicos de Diabetes devido a outras causas <sup>(4)</sup>.

A Diabetes Mellitus tipo 1 é uma doença crónica actualmente considerada a endocrinopatia mais prevalente na infância e na adolescência. De todos os casos com DM1, cerca de 75% são diagnosticados em indivíduos com menos de 18 anos de idade <sup>(1, 4-6)</sup>.

Neste tipo de diabetes a produção de insulina é escassa ou nula, em consequência da destruição auto-imune das células que produzem insulina, células  $\beta$ , no pâncreas <sup>(1-3)</sup>. A destruição auto-imune das células  $\beta$  está associada a múltiplas predisposições genéticas e também a factores ambientais, ainda pouco definidos <sup>(1)</sup>.

A DCV é a principal causa de morbilidade e mortalidade em pacientes com DM1 <sup>(7-10)</sup>. Indivíduos com diabetes têm um número coincidente de factores de risco tradicionais de DCV, incluindo dislipidemia e hipertensão <sup>(10, 11)</sup>.

A intensificação do tratamento insulínico na DM1 resultou num melhor controlo clínico e metabólico da doença, com um consequente aumento da esperança de vida dos doentes <sup>(6, 12)</sup>. Este facto, associado ao aumento da prevalência de excesso de peso e/ou obesidade com aumento da gordura visceral e dislipidemia nestes doentes, pode contribuir para um maior risco de desenvolvimento de complicações macrovasculares <sup>(13)</sup>. Ao contrário dos indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), onde os factores de risco cardiovasculares estão devidamente definidos, na população com DM1 esta relação ainda não está completamente estabelecida <sup>(12, 14)</sup>.

Indivíduos com DM1 têm um risco duas a quatro vezes superior de desenvolver aterosclerose em relação à população não diabética <sup>(6, 12)</sup> e, nestes, os eventos cardiovasculares são responsáveis, no máximo, por 44% da mortalidade total <sup>(6)</sup>.

Sabe-se que crianças e adolescentes com DM1 apresentam um desenvolvimento precoce da doença aterosclerótica, <sup>(15)</sup> com maior rigidez e espessamento das paredes arteriais quando comparadas com indivíduos não diabéticos, antes mesmo da detecção clínica de complicações micro ou macrovasculares <sup>(16, 17)</sup>. As complicações vasculares são mais frequentes, quando identificadas após o 5º ano de duração da doença <sup>(18)</sup>.

Os mecanismos responsáveis pelo risco aumentado de aterosclerose são ainda pouco compreendidos. Evidências indicam que a hiperglicemia pode alterar as propriedades anti-aterogénicas e anti-trombóticas do endotélio vascular <sup>(19)</sup>. Possivelmente, a elevada frequência de dislipidemia em diabéticos pode também ser fundamental nesta predisposição <sup>(20)</sup>, bem como a hipertensão arterial (HTA) e o índice de massa corporal (IMC) <sup>(15)</sup>. O ganho de peso, nestes indivíduos, decorrente do tratamento insulínico intensivo, associado às mudanças no padrão alimentar e ao sedentarismo, tem sido associado à presença de um perfil lipídico mais aterogénico, com aumento de triglicéridos, colesterol LDL, ApoB e diminuição do colesterol HDL <sup>(6, 21)</sup>.

Apesar de pacientes com DM1 serem jovens e, em geral não apresentarem alterações lipídicas importantes, tornou-se de grande importância a identificação da dislipidemia para minimizar o risco de complicações crónicas micro e macrovasculares. Muitas vezes, estes doentes não apresentam alterações quantitativas relevantes mas sim, alterações qualitativas na composição das suas lipoproteínas <sup>(6)</sup>. A DM1 bem controlada não está associada a alterações lipídicas importantes, quando examinadas por análises sanguíneas convencionais, uma

vez que estas medidas não providenciam informação das subclasses lipoproteicas que podem ser importantes para o risco cardiovascular <sup>(15)</sup>.

A participação do colesterol LDL oxidado neste processo tem sido apontada como um factor fundamental no processo aterosclerótico em modelos animais, assim como em humanos <sup>(22)</sup>. Da hiperglicemia crónica resulta uma maior oxidação e glicosilação das partículas de colesterol LDL <sup>(23, 24)</sup>, com acumulação de partículas densas mais aterogénicas <sup>(23)</sup>. A oxidação do colesterol LDL assume grande importância no início e no desenvolvimento da aterosclerose pela formação de lípidos inflamatórios e pela modificação covalente desta partícula <sup>(6)</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado que a aterosclerose não é simplesmente uma patologia de acumulação de lípidos e também que a inflamação tem um papel fundamental na iniciação, progressão e desestabilização do ateroma <sup>(25-27)</sup>. Deste modo, a aterosclerose tem sido progressivamente considerada como alteração inflamatória crónica iniciada por danos vasculares <sup>(7, 28)</sup>.

Um marcador de actividade inflamatória é o aumento das proteínas de fase aguda circulantes produzidas pelo fígado, como a Proteína C reactiva, a alfa 1 glicoproteína ácida e o fibrinogénio <sup>(26)</sup>. Uma concentração aumentada das proteínas de fase aguda tem sido descrita em indivíduos adultos tanto com DM1 como com DM2 <sup>(29, 30)</sup>.

A PCR, uma proteína de fase aguda clássica, não está directamente envolvida no processo de coagulação, mas é um marcador extremamente sensível de inflamação, alterações tecidulares e infecção <sup>(31, 32)</sup>. O seu tempo médio de vida (aproximadamente 19 horas) é curto mas idêntico em quaisquer condições, em contraste com as proteínas de coagulação e virtualmente todas as outras

proteínas de fase aguda. A velocidade relativa de síntese da PCR é o único determinante da sua concentração plasmática <sup>(31)</sup>. Circulando a baixas concentrações em indivíduos saudáveis, este marcador inflamatório, de produção hepática, aumenta significativamente durante uma inflamação aguda <sup>(33)</sup>. Cerca de 90% dos indivíduos aparentemente saudáveis têm concentrações de PCR inferiores a 3mg/L e 99% têm concentrações inferiores a 10mg/L <sup>(32)</sup>.

Na população geral, as concentrações séricas de PCR relacionam-se com a idade e sexo, e para além disso tem-se verificado uma forte associação independente com o IMC, o que sugere que o tecido adiposo tem papel activo no estado inflamatório crónico <sup>(34)</sup>.

Na população diabética, pensa-se que o aumento nas concentrações de PCR seja, em parte, devido à hiperglicemia e aos produtos finais de glicosilação. Contudo, não se sabe que outros factores determinam o aumento da actividade inflamatória na DM1 <sup>(35)</sup>.

A medição da PCR de fase aguda tem sido usada habitualmente para detectar e monitorizar alterações inflamatórias em doentes com sepsis ou com doenças do tecido conjuntivo. Recentemente, foi desenvolvida a análise da PCR de alta sensibilidade que permite detectar pequenos mas significantes aumentos nos níveis da PCR mesmo dentro de valores normais <sup>(8, 36)</sup>. A PCR de alta sensibilidade é considerada como um marcador efectivo na avaliação da extensão de DCV em estudos clínicos <sup>(31, 37)</sup>. Estudos experimentais demonstraram que a PCR pode ser encontrada nas paredes arteriais afectadas pela aterosclerose, mas não nas paredes de veias saudáveis <sup>(38)</sup>. Deste modo, uma importante e potencial ligação entre a diabetes e a aterosclerose parece envolver um aumento na PCR <sup>(39)</sup>.

Diferentes estudos observaram ainda uma PCR aumentada em jovens diabéticos tipo 1 e com curta duração da doença em relação a controlos, sendo este aumento relacionado directamente com os níveis de triglicerídeos <sup>(6, 31)</sup>. Este facto foi observado mesmo em diabéticos sem complicações micro ou macrovasculares, clinicamente detectadas <sup>(6)</sup>. Num outro estudo, observou-se que a PCR estava correlacionada com os triglicerídeos, mas não com as restantes variáveis lipídicas <sup>(29)</sup>. No estudo prospectivo EURODIAB, a PCR foi positiva e fortemente associada com os níveis de triglicerídeos e inversamente com o colesterol HDL <sup>(35)</sup>. No *Cardiovascular Health Study* (CHS) a PCR foi também positivamente correlacionada com os valores de triglicerídeos e inversamente com o colesterol HDL, e foi ainda positivamente correlacionada com o IMC <sup>(40)</sup>.

Estas evidências sugerem que estratégias para diminuir a actividade inflamatória devem ser baseadas no perfil lipídico <sup>(29)</sup>. A prática de actividade física e adopção de hábitos alimentares saudáveis devem ser encorajados como prevenção do desenvolvimento da aterosclerose na infância <sup>(33)</sup>.

Existem ainda poucos dados que determinem se uma PCR elevada está associada com a dislipidemia em crianças e adolescentes e, consequentemente, que se relaciona com maior risco de DCV.

Uma vez que estudos anteriores demonstraram que a dislipidemia é um factor de risco de DCV em jovens com DM1 <sup>(41)</sup>, que o processo aterosclerótico tem início na infância e que é agravado pela elevação da glicemia e do colesterol <sup>(42)</sup>, o presente trabalho de investigação teve como objectivo relacionar a PCR e o perfil lipídico em crianças e adolescentes com DM1.



## OBJECTIVOS

Foram objectivos do presente trabalho:

- Correlacionar os níveis séricos de Proteína C reactiva com o perfil lipídico numa população de crianças/adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1;
- Determinar a associação entre a PCR e o índice de massa corporal e a sua relação com o estado de inflamação nesta população;
- Verificar a ausência/presença de alterações lipídicas nos adolescentes diabéticos tipo 1;
- Estudar a associação entre a dislipidemia e o risco de aterosclerose em crianças/adolescentes com DM1;
- Destacar a importância de estabelecer o diagnóstico de dislipidemia nestes pacientes e instituir terapêutica adequada precocemente.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### Desenho de estudo

Neste trabalho de investigação realizou-se um estudo transversal que incluiu 77 crianças/adolescentes diabéticas tipo 1, seguidas na consulta externa de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica do Hospital de S. João (HSJ), EPE.

### Seleccção da Amostra

A amostra utilizada neste estudo foi uma amostra de conveniência, seleccionada através dos processos clínicos das crianças/adolescentes que frequentaram a consulta entre Outubro de 2007 e Março de 2008.

Foram incluídos neste estudo:

1. Crianças/adolescentes com diagnóstico de DM1;
2. Crianças/adolescentes com idades compreendidas entre os 7 e 19 anos;
3. Crianças/adolescentes com uma duração mínima da doença de 5 anos.

De 270 crianças/adolescentes diabéticas tipo 1 seleccionadas inicialmente, 137 apresentavam uma duração de diabetes inferior a 5 anos e 56 não tinham dados bioquímicos completos. Assim, de uma população inicial de 270, depois de aplicados os critérios de inclusão, resultou uma amostra final de 77 crianças e adolescentes. Todos os doentes incluídos neste estudo têm indicações médicas para fazerem 2 a 5 tomas de insulina diárias que são reajustadas de 2 em 2 meses na consulta médica que frequentam; recebem ainda, na consulta de nutrição, após a avaliação do estado nutricional, aconselhamento alimentar e/ou plano alimentar estruturado no sentido da adopção de práticas alimentares saudáveis e equilibradas e de forma a regularizar os valores de glicemia sérica.

### Recolha de Dados (anexo 1)

Para a avaliação antropométrica foram utilizadas medidas como: peso e estatura. O peso foi determinado através da balança manual *Jofre* (sensibilidade de 100g) e a estatura através do estadiómetro *Seca* (sensibilidade de 0,5cm).

A partir destas medidas foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) de Quetelet (peso(kg)/estatura<sup>2</sup>(m))<sup>(43)</sup>, que depois foi comparado com as tabelas do CDC<sup>(44)</sup> para crianças e adolescentes, de acordo com a idade e sexo.

Com o valor de IMC calculado e atendendo à idade da criança/adolescente, considerou-se<sup>(43, 45)</sup>:

- Baixo peso quando o valor de IMC inferior ao percentil 5
- Peso normal quando o valor de IMC entre o percentil 5 e 85
- Excesso de peso quando o valor de IMC entre o percentil 85 e 95
- Obesidade quando o valor de IMC superior ao percentil 95

A cada doente foi realizada a avaliação bioquímica, que incluía os níveis séricos em jejum de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e proteína C reactiva. Os doseamentos foram feitos nos serviços de Bioquímica e Imunologia do Hospital de S. João. Os valores de referência para crianças e adolescentes relativamente ao perfil lipídico<sup>(46, 47)</sup> e PCR estão representados na Tabela 1. Os valores de PCR têm como referência o método de determinação usado pelo laboratório.

	Valor		
	Desejado	moderado	aumentado
<b>CT</b> (mg/dL)	<170	170 – 199	≥200
<b>LDL</b> (mg/dL)	<100	100 – 129	≥130
<b>HDL</b> (mg/dL)	>35	–	–
<b>TG</b> (mg/dL)	<150	–	≥150
<b>PCR</b> (mg/L)	<3,0	–	–

**Tabela 1** – Valores de referência dos parâmetros avaliados <sup>(46, 47)</sup>

A avaliação da tensão arterial foi efectuada utilizando o método oscilamétrico com Dinamap®. Foram feitas três medições pelo mesmo observador, utilizando-se a média da pressão arterial sistólica (PAS) e a média da pressão arterial diastólica (PAD) para análise estatística. A pressão arterial devia ser mantida abaixo do percentil 90, de acordo com a idade e o sexo; este nível corresponde aproximadamente a 130/80mmHg em adultos <sup>(15,47)</sup>. Consideraram-se valores normais de pressão arterial, valores inferiores a 130/80mmHg.

Registaram-se também os valores de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1</sub>C) e o tempo de duração da doença.

Os valores de HbA<sub>1</sub>C (%) foram determinados pelo método DCA 2000 (Bayer, Diagnostic Division, Elkart, IN, USA). Com base nas referências utilizadas pelo serviço de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica do HSJ, teve-se em conta o valor de 8% <sup>(48)</sup> como limite máximo do bom controlo glicémico.

O tempo de duração da doença foi expresso em anos e definido como o espaço de tempo entre o diagnóstico médico da diabetes e a consulta clínica.

### Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi efectuada através do programa informático *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 14.0 para o Windows.

Utilizou-se o logaritmo da PCR, porque este tem uma distribuição normal.

Na análise descritiva das variáveis foram utilizadas, para as variáveis cardinais, medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio padrão; mínimo e máximo), e as frequências para as variáveis ordinais e nominais. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições das variáveis cardinais.

O grau de associação entre pares de variáveis foi quantificado através do coeficiente de correlação de *Pearson* ( $R$ ) para variáveis com distribuição normal e de *Spearman* ( $\rho$ ) para variáveis com distribuição não normal.

Considerou-se <sup>(49)</sup>:

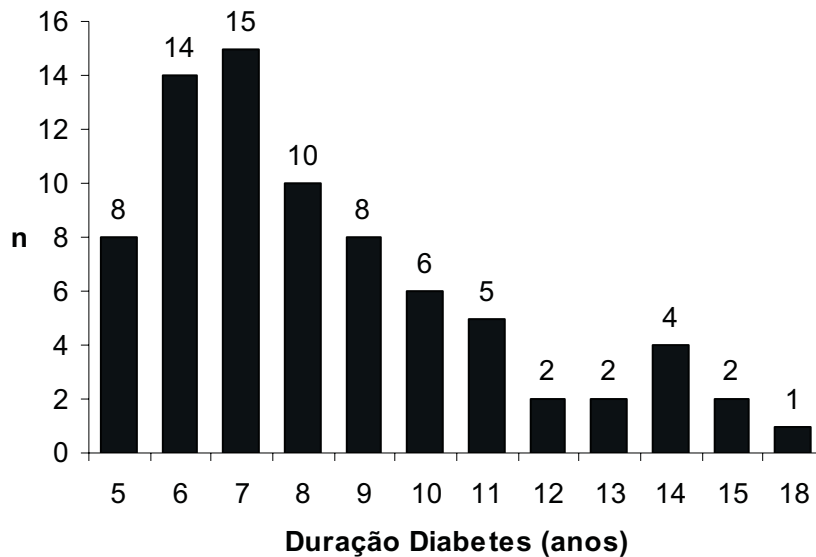
- Correlação muito forte quando  $|R|$  ou  $|\rho|$  pertence ao intervalo  $[0,9;1,0]$
- Correlação forte quando  $|R|$  ou  $|\rho|$  pertence ao intervalo  $[0,75;0,9[$
- Correlação moderada quando  $|R|$  ou  $|\rho|$  pertence ao intervalo  $[0,5;0,75[$
- Correlação fraca quando  $|R|$  ou  $|\rho|$  pertence ao intervalo  $[0,25;0,5[$
- Correlação muito fraca quando  $|R|$  ou  $|\rho|$  pertence ao intervalo  $[0,0;0,25[$

O nível de significância utilizado foi de 5%.

## RESULTADOS

Participaram neste estudo 77 crianças/adolescentes, sendo 40 do sexo masculino e 37 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 7 e 19 anos. A média de idades foi de  $14,92 \pm 2,87$  anos.

A média de tempo de duração da doença foi de  $8,44 \pm 2,88$  anos, com uma variação entre os 5 e os 18 anos (Gráfico 1).



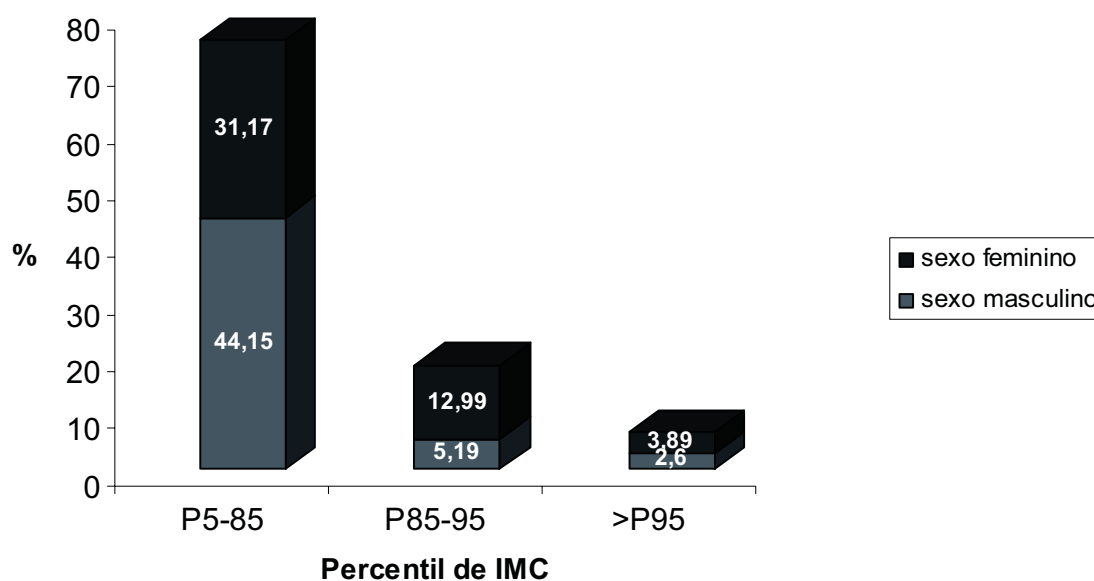
**Gráfico 1** – Distribuição da amostra por tempo de duração da doença

Na Tabela 2 encontram-se as características antropométricas das crianças/adolescentes envolvidos no estudo.

	média	dp	min.	máx.
<b>Sexo masculino</b>				
Peso (kg)	55,66	17,28	26,00	112,00
Altura (cm)	159,74	14,46	129,00	183,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,27	3,94	15,36	38,53
<b>Sexo feminino</b>				
Peso (kg)	55,22	14,06	28,00	84,00
Altura (cm)	155,37	9,40	125,20	170,50
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,58	4,16	16,63	32,13

**Tabela 2** – Caracterização antropométrica da amostra por sexo

Após o cálculo do IMC e comparação com as tabelas do CDC, observou-se que apenas 6,49% (n=5) da população tinha obesidade, 18,18% (n=14) excesso de peso e os restantes 75,32 % (n=58) tinham peso normal. Verificou-se ainda que a percentagem de excesso de peso e obesidade foi superior no sexo feminino (Gráfico 2).



**Gráfico 2** – Distribuição percentual da amostra por Percentil de IMC e por sexo

Na Tabela 3, podem observar-se as médias e desvios padrões da PAS e PAD. Das 77 crianças/adolescentes estudados, apenas se conseguiu fazer a avaliação da pressão arterial a 63.

<b>Pressão Arterial</b>	<b>n</b>	<b>média</b>	<b>dp</b>	<b>min.</b>	<b>máx.</b>
PAS (mmHg)	63	112,63	11,492	84	144
PAD (mmHg)	63	62,71	7,283	49	81

**Tabela 3** – Caracterização da amostra relativamente à Pressão arterial

Analisando os parâmetros da Pressão arterial, verificou-se que, em média, a PAS e a PAD estavam dentro dos valores de referência.

Verificou-se, através da correlação de *Pearson*, uma associação fraca, mas com significado estatístico entre a PAS e o peso ( $R=0,272$ ;  $p=0,031$ ) e a PAS e a altura ( $R=0,311$ ;  $p=0,013$ ).

Na tabela 4 encontram-se os parâmetros bioquímicos analisados.

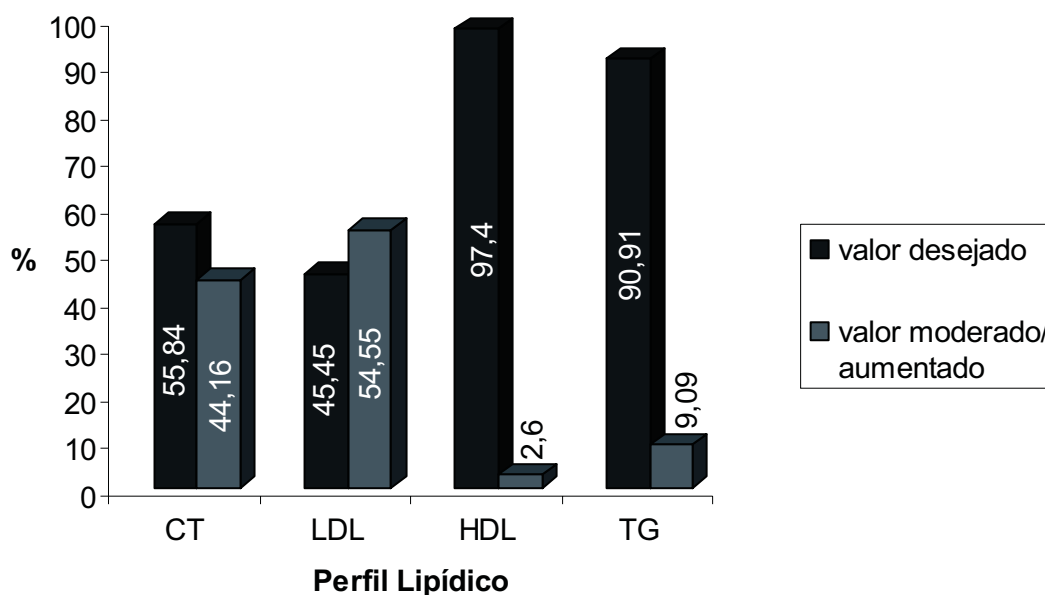
	<b>média</b>	<b>dp</b>	<b>min</b>	<b>máx.</b>
Colesterol total (mg/dL)	172,92	40,49	101	312
HDL (mg/dL)	57,62	14,60	25	101
LDL (mg/dL)	104,65	28,11	55	198
TG (mg/dL)	84,78	54,59	28	336
PCR (mg/L)	3,10	6,49	0,1	40,00
HbA <sub>1c</sub> (%)	9,50	1,77	6,90	14,00

**Tabela 4:** Caracterização dos parâmetros bioquímicos da amostra



Ao analisar o perfil lipídico da amostra, observou-se que os níveis médios de colesterol HDL ( $57,62 \pm 14,60$  mg/dL) e triglicérides ( $84,78 \pm 54,59$  mg/dL) se encontram dentro de valores de referência normais, contudo é de realçar que existem algumas crianças/adolescentes com valores diferentes dos de referência. Tanto a média do colesterol total ( $172,92 \pm 40,49$  mg/dL), como a média do colesterol LDL ( $104,65 \pm 28,11$  mg/dL) das crianças/adolescentes, apesar de estarem próximo dos valores normais, estes valores já podem ser considerados como risco moderado.

No Gráfico 3 pode-se observar a distribuição da população diabética consoante os valores de referência do perfil lipídico.



**Gráfico 2** – Distribuição percentual da amostra por valores de referência do perfil lipídico

Constatou-se também, como era de esperar, que valores elevados de colesterol total se associam a valores elevados de colesterol LDL e triglicérides (Tabela 6).

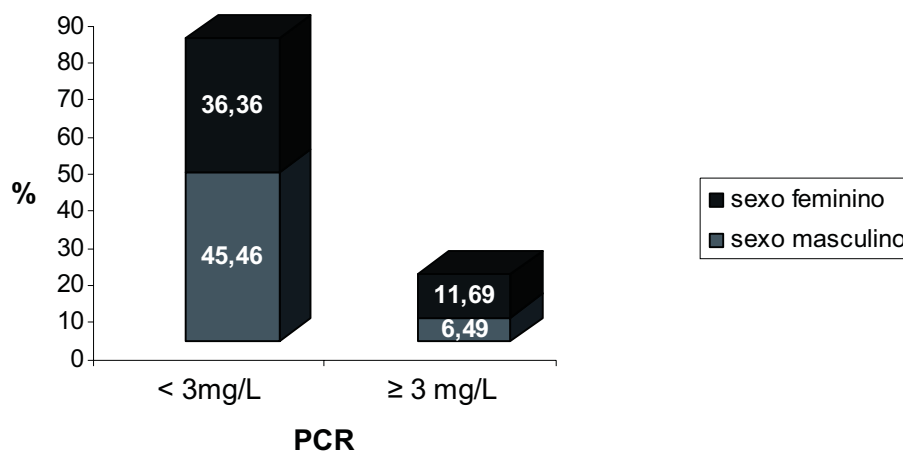
		LDL		TG
CT	R	0,887	$\rho$	0,328
	$\rho$	<0,001	$\rho$	0,004

**Tabela 6** – Estudo correlacional entre os valores de colesterol total e os valores de colesterol LDL e triglicerídeos

Relativamente à PCR e HbA<sub>1</sub>C, verificou-se que os seus valores médios ( $3,10 \pm 6,49$  mg/L e  $9,50 \pm 1,77$  %, respectivamente) se encontram acima do limite máximo de referência.

Ao analisar os valores de PCR por sexo, observou-se que as crianças e adolescentes do sexo feminino apresentavam uma média de PCR mais elevada do que as do sexo masculino ( $3,712 \pm 6,346$ mg/L e  $2,526 \pm 6,643$ mg/L, respectivamente).

Por outro lado, apenas 18,18% (n=14) da amostra tinham níveis de PCR superiores aos de referência, os restantes 81,82% (n=63) apresentavam valores dentro do normal (Gráfico 3).



**Gráfico 3** – Distribuição da amostra por limites de referência da PCR e por sexo

Encontrou-se uma associação fraca, mas com significado estatístico entre a PCR e o Percentil de IMC ( $\rho=0,333$ ;  $p=0,003$ ), segundo a correlação de *Spearman*. Através da correlação de *Spearman* encontrou-se ainda uma associação com significado estatístico entre a PCR e os triglicérides, no entanto esta foi também uma correlação fraca ( $\rho=0,303$ ;  $p=0,007$ ). Observou-se ainda que os valores de triglicérides estavam positivamente correlacionados com a idade ( $\rho=0,309$ ;  $p=0,006$ ).

Não se demonstrou qualquer associação com significado estatístico entre a PCR e a duração da doença, como se pode constatar na tabela 7.

	n	PCR	
		$\rho$	p
<b>TG</b>	77	0,303	0,007
<b>Percentil de IMC</b>	77	0,333	0,003
<b>Duração da diabetes</b>	77	-0,150	0,194

**Tabela 7** – Correlações entre a PCR e os triglicérides, percentil de IMC e duração da diabetes

Utilizando a correlação de *Pearson*, verificou-se a inexistência de correlação com significado estatístico entre a PCR e o colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, HbA<sub>1</sub>C e pressão arterial (tabela 8).

	n	PCR	
		R	p
CT	77	0,103	0,372
LDL	77	-0,005	0,965
HDL	77	-0,025	0,829
HbA <sub>1</sub> C	77	0,057	0,625
PAS	63	-0,079	0,538
PAD	63	0,103	0,424

**Tabela 8** – Correlações entre a PCR e o colesterol total, LDL, HDL, HbA<sub>1</sub>C e pressão arterial

Por último, tanto no colesterol total, como no colesterol LDL, encontrou-se uma associação positiva com a HbA<sub>1</sub>C (R=0,301; p=0,008 e R=0,259; p=0,023, respectivamente). Tal como para a maioria das correlações, estas foram correlações fracas.

## DISCUSSÃO

A DM1 é uma das doenças crónicas mais frequente em idade pediátrica e está associada com um aumento na morbilidade e mortalidade cardiovascular <sup>(50)</sup>.

A aterosclerose é uma condição multifactorial, acelerada na diabetes e responsável por 70 a 80% das mortes dos indivíduos com diabetes. O elevado número de mortes não está completamente explicado pelo aumento da prevalência de dislipidemia e hipertensão <sup>(11)</sup>.

Uma vez que a DM1 é uma doença inflamatória não é surpreendente que valores elevados de PCR sejam encontrados <sup>(51)</sup>. Com a evolução da doença, a persistência da PCR em níveis acima do normal representaria um estado de inflamação crónico ligeiro, que poderia ser um dos factores responsáveis pela aterosclerose precoce desta população <sup>(26)</sup>.

A PCR aumenta em resposta a diversos estímulos e o seu papel como marcador de risco para desenvolvimento de DCV tem sido investigado em indivíduos diabéticos <sup>(26)</sup>. Por este motivo, torna-se importante investigar os determinantes da actividade inflamatória.

O presente estudo pretendeu estabelecer uma relação entre a concentração de PCR e o perfil lipídico em indivíduos com DM1, visando identificar os possíveis factores associados ao maior risco de aterosclerose e conseqüentemente ao maior risco cardiovascular.

O doseamento da PCR foi utilizado como marcador de inflamação e o perfil lipídico como factor de risco para aterosclerose.

Verificou-se que a maior parte da amostra apresentava níveis normais de PCR (81,82%), indicando uma baixa prevalência de um estado inflamatório. Estes

dados estão em contraste com estudos prévios que demonstraram que um ligeiro estado inflamatório, determinado pela PCR, se encontra significativamente aumentado em crianças com DM1. Mangge et al. revelaram que os valores de PCR estavam significativamente aumentados numa coorte de 148 crianças com DM1 quando comparadas com controlos saudáveis <sup>(40, 52)</sup>.

Relativamente ao perfil lipídico, observou-se neste estudo algumas alterações nas variáveis lipídicas. A frequência de dislipidemia em diabéticos é, possivelmente, fundamental na predisposição para DCV. No entanto, não se sabe a real prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes com esta patologia <sup>(20)</sup>.

A nossa amostra apresentava em média valores de colesterol total e LDL superiores aos recomendados para crianças e adolescentes com DM1. A percentagem de valores aumentados foi de 44,16% para o colesterol total e 54,55% para o colesterol LDL. Tanto para o colesterol HDL como para os triglicédeos, a maioria da população (97,40% e 90,91%, respectivamente) tinha valores dentro dos recomendados.

Contudo, uma vez que não se caracterizou os hábitos alimentares da amostra, não podemos concluir se estas alterações no perfil lipídico foram devido à diabetes ou à prática de uma alimentação desequilibrada, com um consumo excessivo de lípidos.

Por outro lado, a análise estatística revelou uma associação com significado estatístico entre a concentração sérica de PCR e os valores de triglicédeos. As crianças/adolescentes com valores de PCR aumentados tinham valores de triglicédeos aumentados, sendo as mais velhas as que apresentavam estes valores de triglicédeos. Esta associação sugere que um perfil lipídico

desfavorável leva a um aumento da actividade inflamatória nos jovens diabéticos tipo 1.

Os resultados obtidos são semelhantes aos descritos no estudo prospectivo EURODIAB, onde a PCR foi forte e positivamente associada com os triglicerídeos e inversamente com o HDL <sup>(35)</sup>. No presente estudo, não se verificou uma relação com significado estatístico entre a PCR e o HDL, e em contraste com o estudo EURODIAB a associação entre a PCR e os triglicerídeos foi fraca. Para além dos triglicerídeos, e em concordância com outros estudos, não se encontrou qualquer associação com significado estatístico entre a PCR e as restantes variáveis lipídicas. No estudo de Ladeia et al. foi demonstrada uma correlação entre a PCR de alta sensibilidade e os triglicerídeos em rapazes adolescentes, mas não com os outros parâmetros lipídicos ou com a HbA<sub>1c</sub> <sup>(29, 40)</sup>. Kilpatrick et al. não encontraram uma associação significativa entre a PCR e dislipidemia ou outros parâmetros, tais como, duração da diabetes, hábitos tabágicos, presença de complicações microvasculares ou hipertensão <sup>(36, 40)</sup>.

No presente estudo, não foi encontrada uma associação com significado estatístico entre a PCR e a duração da diabetes. A actividade inflamatória parece não estar aumentada em indivíduos com maior duração de doença. Em contraste, outros estudos demonstraram uma correlação positiva entre os níveis de PCR e a duração da doença, sugerindo que a informação do estado inflamatório, mesmo em diabéticos jovens com curta duração da doença, pode ser de relevância clínica, dado que a aterosclerose tem início na infância <sup>(29)</sup>.

Neste estudo também não se demonstrou uma relação entre a PCR e o controlo glicémico, medido através da HbA<sub>1c</sub>. Este facto confronta os resultados obtidos noutros estudos com adultos. King et al., numa amostra de adultos com diabetes do *National Health and Nutrition Examination Survey III*, verificaram que as concentrações de PCR aumentavam com o aumento dos níveis de HbA<sub>1c</sub>. Os resultados obtidos neste estudo suportam a hipótese de EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) de que um mau controlo glicémico leva a um processo inflamatório endotelial e a um desenvolvimento da aterosclerose gradual, que não manifesta completamente a sua influência nos marcadores inflamatórios durante vários anos <sup>(40)</sup>. No estudo de StoKolm, um mau controlo glicémico, por um período de 10 anos, teve um efeito positivo no desenvolvimento da aterosclerose, avaliada indirectamente pela função endotelial e pela rigidez da carótida <sup>(15)</sup>.

Distúrbios lipídicos estão presentes na DM1 quando associados a um descontrolo metabólico, voltando ao normal com um bom controlo glicémico <sup>(20)</sup>.

Neste estudo, verificou-se que os valores médios de HbA<sub>1c</sub> se situam acima dos recomendados, ou seja, a amostra apresenta, em média, um mau controlo glicémico. Observou-se também uma relação com significado estatístico entre a HbA<sub>1c</sub> e o colesterol total e o colesterol LDL. Deste modo, um mau controlo glicémico, representado pelo aumento da HbA<sub>1c</sub>, leva ao aumento do colesterol total e colesterol LDL. Apesar desta associação ser fraca, pode-se dizer que a hiperglicemia nos diabéticos tipo 1 leva a alterações do seu perfil lipídico. A HbA<sub>1c</sub> estava ainda positivamente associada com os triglicerídeos, embora sem significado estatístico.



O *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) reportou uma correlação positiva entre o controlo glicémico e as concentrações de colesterol total, colesterol LDL e triglicérideos em indivíduos com DM1 e com idades compreendidas entre os 13 e os 40 anos. Os resultados do estudo SEARCH mostraram que a associação entre o mau controlo glicémico e o aumento das concentrações de colesterol total, colesterol LDL e triglicérideos se estende a crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 10 e 22 anos<sup>(53)</sup>. Assim, as evidências sugerem que o controlo glicémico afecta as concentrações das variáveis lipídicas.

Relativamente ao IMC, observou-se que o percentil de IMC estava relacionado com o aumento da PCR. Crianças e adolescentes com excesso de peso e obesidade tinham concentrações séricas de PCR superiores. Porém, a população estudada não tinha uma grande prevalência de excesso de peso e obesidade, apresentando a maioria peso normal (75,32%).

É importante referir o papel que o tecido adiposo desempenha (e, portanto, a obesidade) na manutenção da inflamação, ao secretar uma variedade de moléculas biologicamente activas, como a interleucina 6 (IL-6), o factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a leptina ou adiponectina, que são determinantes na regulação do processo aterogénico. Deste modo, alguns autores referem que o tecido adiposo contribui para a regulação das concentrações séricas de PCR através da produção de IL-6<sup>(34)</sup>. A adiposidade é claramente um dos determinantes importantes dos valores de PCR.

Das crianças e adolescentes com valores de PCR superiores aos recomendados (18,18%), observou-se que eram as do sexo feminino que tinham maior

prevalência (11,69%). Esta diferença pode ser explicada pela maior percentagem de massa gorda das mulheres quando comparadas com homens da mesma idade e com um IMC equivalente <sup>(34,36)</sup>.

Não se demonstrou uma relação com significado estatístico entre a PCR e pressão arterial. O motivo de não se ter observado relação pode dever-se ao facto de não ter sido possível avaliar a pressão arterial de todas as crianças e adolescentes em estudo. Assim, estes resultados não são representativos da amostra.

Kilpatrick et al. também não encontraram uma associação entre a PCR e a hipertensão arterial <sup>(40)</sup>. Num outro estudo, constatou-se que os indivíduos com valores elevados de PCR tinham maior probabilidade de exibir maior pressão arterial <sup>(11)</sup>. Uma pressão arterial sistólica elevada pode causar danos nas células endoteliais e no tecido vascular, e assim induzir uma resposta inflamatória <sup>(35)</sup>.

É de referir que na maioria das variáveis estudadas, não foi possível obter os resultados que se esperava, havendo, no entanto, alguns dados semelhantes aos encontrados noutros estudos. A maioria dos estudos que relacionam a PCR com complicações vasculares na DM1 são estudos transversais. Os resultados dos estudos diferem devido ao viés de selecção, adiposidade, glicemia, entre outros <sup>(11)</sup>.

No presente estudo o tamanho reduzido da amostra foi uma das limitações importantes.

Por outro lado, não foram estudados os hábitos alimentares dos indivíduos da amostra, o que pode ter prejudicado a interpretação do seu perfil lipídico.

A não utilização da PCR de alta sensibilidade pode também ter influenciado os resultados deste estudo. O uso recente da análise de alta sensibilidade permite detectar pequenas variações nos níveis de PCR dentro de valores normais. Estes ligeiros aumentos têm sido associados ao aumento do risco de DCV <sup>(8, 26, 36)</sup>.

Outra das limitações foi o facto de a PCR e os parâmetros lipídicos serem medidos apenas uma vez, podendo reflectir flutuações ao acaso e variações intra-individuais. Além disso, uma infecção subclínica poderia causar uma elevação na PCR o que poderá funcionar como confundidor e levar a uma interpretação errada da associação entre a PCR e o perfil lipídico.

A DM1 está inserida num contexto de complexos factores que favorecem o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, sendo a aterosclerose um factor de risco importante para essas complicações <sup>(6)</sup>.

A história natural da aterosclerose nas crianças não está completamente compreendida e é difícil quantificar a aterosclerose nos estados iniciais. Estudos prospectivos são necessários para definir a idade durante a qual o processo da aterosclerose acelera em crianças com DM1. Sabe-se no entanto que a associação entre a PCR e as variáveis lipídicas indica uma importante ligação entre a DM1 e o risco de desenvolver aterosclerose <sup>(29)</sup>.

Um rígido controlo glicémico não parece ser suficiente para reduzir o impacto, principalmente, sobre a DCV <sup>(6)</sup>, devendo-se obter um controlo da dislipidemia com uma terapêutica nutricional adequada.

A equipa multidisciplinar, constituída por médicos, enfermeiros, nutricionistas e psicólogos, deverá educar os doentes e seus familiares no sentido de reconhecerem a importância da actividade física e terapêutica nutricional, para

além da insulina, na prevenção do desenvolvimento precoce da aterosclerose na infância.

## CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo não permitiram verificar que a actividade inflamatória está aumentada em jovens diabéticos tipo 1.

Os valores de PCR aumentados foram fracamente correlacionados com concentrações aumentadas dos triglicérides e com o aumento de peso, determinado pelo IMC. A adiposidade possivelmente terá um efeito confundidor nas associações feitas entre a PCR e os triglicérides.

Através destes dados não podemos estabelecer como norma a relação entre a PCR, o perfil lipídico e os seus efeitos no desenvolvimento precoce da aterosclerose em jovens com DM1. Um grupo controlo de jovens saudáveis deverá ser incluído em estudos futuros, para provar que existe diferença no perfil lipídico e no estado inflamatório das crianças com DM1, e que existe uma relação entre ambas.

Factores de risco convencionais de DCV como, HTA, mau controlo glicémico e duração da doença, também não se relacionam com a PCR, neste estudo.

A associação encontrada entre a HbA1C, o colesterol total e o colesterol LDL, permite sugerir que um mau controlo glicémico leva a alterações no perfil lipídico destes indivíduos.

Crianças e adolescentes com DM1 não devem receber apenas terapêutica insulínica para reduzir o risco de complicações ateroscleróticas, a prática de uma alimentação saudável e equilibrada deve ser encorajada precocemente.

Até se provar que alterações no perfil lipídico estão fortemente relacionadas com a actividade inflamatória em diabéticos tipo 1, uma terapêutica nutricional que vise a redução da quantidade de lípidos da dieta é importante na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares em indivíduos com DM1.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008; 31 Suppl 1:S55-60.
2. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Manual de Medicina*. 16th ed.: McGraw-Hill; 2006.
3. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 55(1):65-85.
4. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008; 31 Suppl 1:S12-54.
5. Gomes MB, Lucchetti MR, Gazzola H, Dimetz T, Lobao VI, Stum JA. [Lipids, microalbuminuria and systemic blood pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus]. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 68(2):85-9.
6. Matheus AS, Cobas RA, Gomes MB. [Dyslipidemias in type 1 diabetes: a current approach]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(2):334-9.
7. Picardi A, Valorani MG, Vespasiani Gentilucci U, Manfrini S, Ciofini O, Cappa M, et al. Raised C-reactive protein levels in patients with recent onset type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 23(3):211-4.
8. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(8):1432-8.
9. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999; 16(6):466-71.

10. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation*. 2005; 111(19):2446-53.
11. Jenkins AJ, Rothen M, Klein RL, Moller K, Eldridge L, Zheng D, et al. Cross-sectional associations of C-reactive protein with vascular risk factors and vascular complications in the DCCT/EDIC cohort. *J Diabetes Complications*. 2008; 22(3):153-63.
12. Arcanjo CL, Piccirillo LJ, Machado IV, Andrade CR, Jr., Clemente EL, Gomes MB. [Lipid profile and anthropometrical evaluation in type 1 diabetes]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49(6):951-8.
13. Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7):3379-84.
14. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):810-8.
15. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia*. 2005; 48(8):1445-53.
16. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Reunanen A, Groop PH. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation*. 2004; 110(9):1076-82.

17. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari Fea. Early impairment of large artery structure and function in Type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42:987-94.
18. Ladeia AM, Ladeia-Frota C, Pinho L, Stefanelli E, Adan L. Endothelial dysfunction is correlated with microalbuminuria in children with short-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(8):2048-50.
19. Romano M, Pomilio M, Vigneri S, Falco A, Chiesa PL, Chiarelli F, et al. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 diabetes: association with markers of the inflammatory reaction. *Diabetes Care*. 2001; 24(9):1674-8.
20. Alves C, Veiga S, Souza T. Dislipidemia e risco de doença cardiovascular em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. *Rev Paul Pediatría*. 2007; 25(1):82-9.
21. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*. 1998; 280(2):140-6.
22. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007; 120(1):189-214.
23. De Castro SH, Castro-Faria-Neto HC, Gomes MB. Association of postprandial hyperglycemia with in vitro LDL oxidation in non-smoking patients with type 1 diabetes - a cross-sectional study. *Rev Diabet Stud*. 2005; 2(3):157-64.



24. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004; 109(14):1750-5.
25. Yu H, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy. *Clin Biochem*. 2000; 33(8):601-10.
26. Piccirillo LJ, Goncalves MF, Clemente EL, Gomes MB. [Markers of inflammation in type 1 diabetic patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004; 48(2):253-60.
27. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*. 1999; 42(3):351-7.
28. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115-26.
29. Ladeia AM, Stefanelli E, Ladeia-Frota C, Moreira A, Hiltner A, Adan L. Association between elevated serum C-reactive protein and triglyceride levels in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(2):424-6.
30. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286(3):327-34.
31. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999; 99(2):237-42.

32. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care*. 1999; 22(12):1971-7.
33. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149(1):139-50.
34. Francisco G, Hernández C, Chacón P, Mesa J, Simó R. Factores que influyen en la concentración plasmática de proteína C reactiva en la población diabética. *Med Clin*. 2005; 124(9):336-7.
35. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2003; 26(7):2165-73.
36. Kilpatrick ES, Keevil BG, Jagger C, Spooner RJ, Small M. Determinants of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *QJM*. 2000; 93(4):231-6
37. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001; 47(3):403-11.
38. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(8):1323-8.
39. Mita T, Watada H, Uchino H, Shimizu T, Hirose T, Tanaka Y, et al. Association of C-reactive protein with early-stage carotid atherosclerosis in Japanese patients with early-stage type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2006; 53(5):693-8.
40. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly.

Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(6):1121-7.

41. Karantza MV, Mittelman SD, Dorey F, Samie S, Kaiserman K, Halvorson M, et al. Relationship of highly sensitive C-reactive protein and lipid levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008; 9(2):122-6.

42. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338(23):1650-6.

43. Himes JH, Dietz WH. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59(2):307-16.

44. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts. 2000. Disponível em:

[http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm).

45. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ.* 2007; 335(7612):194.

46. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(7):2194-7.

47. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28(1):186-212.

48. Fontoura M, Guerreiro C, Tsou RM. Níveis de HgA1C, por determinação capilar, em crianças e adolescentes normais. *Acta Pediatr Port*. Em publicação 2002.
49. Finney DJ. *Statistics for biologists*. London: Chapman and Hall; 1980.
50. Devaraj S, Cheung AT, Jialal I, Griffen SC, Nguyen D, Glaser N, et al. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications. *Diabetes*. 2007; 56(11):2790-6.
51. Chase HP, Cooper S, Osberg I, Stene LC, Barriga K, Norris J, et al. Elevated C-reactive protein levels in the development of type 1 diabetes. 2004; 53(10):2569-73.
52. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112(7):378-82.
53. Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK, et al. Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(2):159-65.

## **ANEXOS**

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1: Protocolo de Avaliação.....	1
--------------------------------------	---

## **Anexo 1: Protocolo de Avaliação**





# Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica



H. S. João

UAG da Mulher e da Criança



## Protocolo de Avaliação

### Registos Pessoais

Nome: \_\_\_\_\_

Nº Processo: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data de Diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: F  M

### Dados Antropométricos

Peso: \_\_\_\_\_ kg

Altura: \_\_\_\_\_ m

IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Percentil de IMC: \_\_\_\_\_

### Dados Clínicos e Bioquímicos

PCR (mg/L)	
Colesterol total (mg/dL)	
Colesterol LDL (mg/dL)	
Colesterol HDL (mg/dL)	
Triglicérides (mg/dL)	
HbA <sub>1</sub> C (%)	
Pressão Arterial (mmHg)	

Data da Colheita: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_