

Dislipidemia e risco de doença cardiovascular em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1

Dyslipidemia and risk of cardiovascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes

Crésio Alves¹, Sâmia Veiga², Thaisa Souza²

RESUMO

Objetivo: Revisar o conhecimento atual da fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prevenção das anormalidades lipoprotéicas e sua associação com risco de doença cardiovascular (DCV) em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1 (DM1).

Fontes de dados: Pesquisa bibliográfica nos bancos de dados *Medline* e *Lilacs*, incluindo artigos publicados nos últimos 20 anos, escritos em inglês, português ou espanhol com as palavras-chave “dislipidemia”, “diabetes melito”, “aterosclerose” e “doenças cardiovasculares”.

Síntese dos dados: DCV é a principal causa de morte prematura em adultos jovens com DM1. Além da nefropatia, mau controle glicêmico, obesidade e história familiar, a dislipidemia é fundamental nesta predisposição. As principais alterações lipoprotéicas do DM1 são hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, as quais estão freqüentemente presentes nos indivíduos descompensados metabolicamente. Porém, diabéticos com bom controle glicêmico podem apresentar anormalidades na composição lipídica. A triagem para dislipidemia em crianças diabéticas deve ter início após os 12 anos de idade, ou antes, se houver presença de fator de risco cardiovascular. O tratamento inclui dieta, atividade física, controle glicêmico e drogas hipolipemiantes. A eficácia e a segurança das estatinas na prevenção primária da DCV em Pediatria não estão estabelecidas.

Conclusões: A literatura é ainda restrita quando se aborda a associação de DCV e DM1 em crianças e adolescentes. A maioria das informações resulta de estudos conduzidos em pacientes não diabéticos ou com diabetes tipo 2. Espera-se que o maior conhecimento sobre desordens lipídicas e suas respectivas medidas terapêutico-preventivas possibilitem redução da morbimortalidade cardiovascular em pacientes com DM1.

Palavras-chave: dislipidemias; diabetes mellitus; aterosclerose; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Objective: To review current knowledge about the physiopathology, screening, treatment and prevention of lipoprotein abnormalities and its association with the risk of cardiovascular diseases (CVD) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1).

Data sources: Bibliographic search of Medline and Lilacs databases, with selection of papers published in the last 20 years and written in English, Spanish and Portuguese using the following key-words dyslipidemia; diabetes; atherosclerosis, cardiovascular disease.

Data synthesis: CVD are the most important cause of premature death among young adults with DM1. In addition to nephropathy, poor glycemic control and obesity, the hyperlipidemia plays a fundamental role in this predisposition. The main lipoprotein abnormalities of DM1 are hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia, which are frequently present in individuals with poor metabolic control. However, diabetic patients with good glycemic values may manifest abnormalities in the lipidic composition regardless of the glycemic control. Screening for dyslipidemia in diabetic children should begin after 12 years old or before if there are cardiovascular risk factors. Treatment includes diet, physical activity, glycemic control and lipid lowering drugs. The efficacy and safety of statins in the primary prevention of CVD are not well established in pediatrics patients.

Conclusions: Information in the literature regarding the association between CVD and DM1 is poor. Most of the data comes from studies conducted primarily in non-diabetic or type 2 diabetic populations. Increased recognition of lipid disorders and adequate therapeutic measures may reduce mortality due to cardiovascular diseases in DM1 patients.

Key-words: dyslipidemias; diabetes; atherosclerosis; cardiovascular disease.

¹Professor de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (Ufba) e coordenador da residência em Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Ufba

²Acadêmica de Medicina da Ufba

Endereço para correspondência:
Dr. Crésio Alves
Rua Plínio Moscoso, 222, apto. 601

CEP 40157-190 – Salvador/BA
E-mail: cresio.alves@uol.com.br

Recebido em: 21/9/2006
Aprovado em: 18/12/2006

Trabalho parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb)

Introdução

O processo aterosclerótico tem início na infância e é agravado por elevação da colesterolemia e glicemia⁽¹⁾. A hiperglicemia altera a composição das partículas de lipoproteínas tornando-as mais aterogênicas e acelerando a formação do trombo⁽²⁾. Dados epidemiológicos mostram que a doença cardiovascular (DCV) responde por grande parte dos óbitos em portadores de diabetes melito tipo 1 (DM1)⁽³⁾. Eventos cardiovasculares são duas a quatro vezes mais prevalentes nessa população⁽⁴⁾ e a chance de DCV em diabéticos é similar à de pacientes com história prévia de evento cardioisquêmico⁽⁵⁾. Assim, o DM1 é mais do que um simples fator de risco para DCV⁽⁶⁾. Possivelmente, a alta frequência de dislipidemia em diabéticos seja fundamental nesta predisposição. Esclarecer tal relação torna-se um importante desafio na prevenção e manejo do DM1. Há quase 80 anos, Dr. Eliot Joslin, pioneiro no estudo do diabetes, já especulava: “*with an excess of fat diabetes begins and from an excess of fat diabetics die, formerly of coma, recently of arteriosclerosis*”⁽⁷⁾.

Este artigo tem por objetivo revisar o conhecimento atual da fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prevenção das anormalidades lipoprotéicas e sua associação com o risco de doença cardiovascular em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1.

Diabetes melito tipo 1 e alterações lipoprotéicas

Embora os principais tipos de diabetes melito, o tipo 1 (DM1) e o tipo 2 (DM2), se caracterizem por deficiente ação insulínica, o mecanismo causal de tal deficiência difere entre eles. Enquanto no DM1 ocorre insulinopenia devido à destruição auto-imune das células beta; no DM2 existe, na maioria dos casos, hiperin-

sulinismo como resultado de resistência insulínica. As diferenças no metabolismo lipoprotéico fazem com que estudos de dislipoproteinemia provenientes de pacientes com DM2 não possam ser extrapolados para aqueles com DM1.

A literatura é pobre em relação a informações sobre a absorção e síntese do colesterol no DM1⁽⁸⁻⁹⁾. Também não se sabe a real prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes com esta enfermidade, o que dificulta o estudo de fatores demográficos, socioeconômicos ou étnicos a ela associados. Polack *et al* relataram prevalência de 16% de hipercolesterolemia em adolescentes com DM1. Nesse estudo, não houve associação entre elevação do colesterol e controle metabólico e apenas 5% tinham triglicérides elevados⁽¹⁰⁾. Em nossa casuística, 32,6% de 49 crianças e adolescentes com DM1 e mau controle metabólico (HbA1c [hemoglobina glicosilada] média de 11%) apresentavam alguma forma de dislipidemia⁽¹¹⁾. Dos 16 pacientes dislipidêmicos, 13 apresentavam elevação isolada do colesterol às custa da fração LDL (lipoproteína de baixa densidade) e três aumento combinado do colesterol e triglicérides⁽¹¹⁾.

De modo didático, as alterações lipoprotéicas encontradas no DM1 podem ser classificadas em quantitativas e qualitativas⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Alterações quantitativas

As principais alterações lipoprotéicas no DM1 são hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e elevação do LDL⁽¹⁷⁾. Entretanto, elas só estão presentes nos indivíduos recém-diagnosticados, descompensados metabolicamente ou em cetoadidose diabética. Diabéticos com bom controle glicêmico possuem perfil lipídico geralmente normal e comparável a não-diabéticos. O Quadro 1 sumariza as alterações quantitativas do perfil lipídico em pacientes com DM1.

Quadro 1 – Perfil lipídico no diabetes melito tipo 1 (adaptado de Dullaart)⁽¹⁹⁾

Lípides	Controle glicêmico	
	Bom	Ruim
Colesterol total	Normal ou diminuído	Aumentado
Triglicérides	Normal ou diminuído	Aumentado
VLDL	Normal ou diminuído	Aumentado
LDL	Normal ou diminuído	Normal ou aumentado
HDL	Normal ou aumentado	Diminuído
Apolipoproteína B	Normal ou diminuído	Aumentado
Apolipoproteína A1	Normal ou aumentado	Diminuído
Lipoproteína (a)	Normal	Aumentado

VLDL e triglicérides

Nas situações de péssimo controle metabólico (cetoacidose) predomina a associação de hipertrigliceridemia e aumento do VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade). Nestes pacientes, a insulinopenia grave promove excessiva liberação de ácidos graxos do tecido adiposo (lipólise), aumentando a síntese hepática de triglicérides. Além disso, a deficiência da lipoproteína lipase leva à hipertrigliceridemia em jejum e pós-prandial⁽¹⁸⁾. Apesar da oferta aumentada de ácidos graxos livres para o fígado, a produção hepática de VLDL está diminuída porque estes são utilizados preferencialmente para formação de cetonas⁽¹⁸⁾. Desse modo, a elevação do VLDL na cetoacidose resulta não do aumento de sua produção, mas da menor atividade da enzima lipoproteína lipase que reduz a conversão de VLDL para LDL⁽¹⁹⁾. A maior permanência do VLDL na circulação no período pós-prandial leva à sua oxidação e conseqüente disfunção endotelial⁽¹⁸⁾.

Na insulinopenia moderada ocorre maior produção hepática de VLDL devido à mobilização dos ácidos graxos que, associado à baixa atividade da lipoproteína lipase, responde pela elevação persistente do VLDL⁽¹⁹⁾. No diabético bem controlado, a reposição de insulina inibe a lipólise, reduz a síntese de VLDL no fígado e estimula a atividade da lipoproteína lipase^(18,20).

LDL e HDL

Nos pacientes com controle glicêmico moderado a ruim, existe elevação do LDL (lipoproteína de baixa densidade), pois a maioria de suas partículas provém dos níveis elevados do VLDL. Já no DM1 bem controlado, a produção de LDL é normal e pode até cair durante a insulinoterapia devido à inibição da produção do VLDL⁽¹⁸⁾.

Na insulinopenia grave (cetoacidose), os níveis séricos do HDL (lipoproteína de alta densidade) estão diminuídos. Em pacientes com moderado controle glicêmico, o HDL geralmente está dentro dos limites normais⁽²¹⁻²²⁾. Pacientes em insulinoterapia intensiva podem apresentar elevação do HDL como resultado da ativação da lipoproteína lipase, aumentando a produção de HDL a partir do VLDL e quilomícron, e redução da atividade da lipase hepática com redução do *clearance* do HDL⁽¹⁸⁾.

Lipoproteína(a) [Lp(a)]

A Lp(a) fornece colesterol para a construção de novas membranas celulares nas áreas endoteliais lesadas e compete com o plasminogênio pela ligação a receptores das células endoteliais, interferindo na sua conversão para

plasmina e conseqüente fibrinólise^(18,23). Altas concentrações da Lp(a) estão associadas ao desenvolvimento de DCV e aterosclerose⁽²³⁾.

Alguns estudos relatam Lp(a) elevada em todos os pacientes com DM1⁽²⁴⁾, enquanto outros só descrevem tais achados naqueles com mau controle glicêmico ou microalbuminúria⁽²⁵⁾. Florys *et al* descreveram elevação da Lp(a) e apolipoproteína B (fatores aterogênicos) em crianças diabéticas, independentemente do controle metabólico, situação que as coloca sob maior risco de desenvolver aterosclerose precoce⁽²³⁾. Al Muhtaseb *et al* mostraram que as alterações das apolipoproteínas no DM1 dependem do controle glicêmico⁽²¹⁾. A apolipoproteína A-I estava diminuída em todos os diabéticos e apolipoproteína B e apolipoproteína C-II estavam elevadas naqueles com controle metabólico ruim⁽²¹⁾.

Alterações qualitativas

No passado, acreditava-se que o DM1 bem controlado não se associava à dislipidemia. Isto porque, à época, os lipídeos só podiam ser analisados por técnicas convencionais que não mensuravam as subclasses das lipoproteínas. A descoberta da heterogeneidade das principais classes de lipoproteínas (HDL, LDL e VLDL) abriu novas perspectivas para entender o mecanismo da dislipidemia no DM1⁽¹⁹⁾. Hoje se sabe que elas podem ser importantes fatores de risco para DCV. Assim, apesar da aparente normalidade das lipoproteínas no DM1 bem controlado (quando medidas por técnica convencional), alterações na composição lipídica com perfil aterogênico e nem sempre corrigidas pelo controle glicêmico têm sido descritas^(26,27).

VLDL, LDL e HDL

O VLDL é formado por diferentes frações. No DM1, o aumento da fração VLDL1 leva a geração de partículas aterogênicas como o LDL pequeno e denso⁽²⁷⁾. Não se conhece o mecanismo que faz o fígado regular a quantidade de triglicérides destinando-o para a produção de VLDL1, e não de VLDL2.

O risco aterogênico dos diabéticos está aumentado mesmo quando os níveis de LDL nativo são normais devido à elevação da sua fração pequena e densa [LDL(pd)]⁽¹⁹⁾. Essa elevação é mais comum nos diabéticos obesos com resistência insulínica e naqueles com micro e macroalbuminúria⁽²⁸⁾. O LDL(pd) contribui para maior risco de DCV por sua longa permanência na circulação, afinidade aumentada para ligação com receptores na parede arterial e maior suscetibilidade para glicosilação e oxidação. A glicosilação não-enzimática da apo-

lipoproteína B (principal apolipoproteína do LDL) diminui seu catabolismo, aumentando o risco de aterogênese⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Além disso, o LDL oxidado é fagocitado mais rapidamente pelos macrófagos, o que estimula a síntese de ésteres de colesterol e aterogênese e contribui para desestabilizar a placa aterosclerótica^(18,20,27,29).

No DM, existe diminuição da relação HDL₂ (fração menos densa)/HDL₃ (fração densa) e decréscimo da relação colesterol/triglicéride na fração HDL, o que reduz sua atividade anti-aterogênica⁽³⁰⁾.

Diabetes melito tipo 1 e doença cardiovascular

Fatores de risco

Necrópsias mostram que alterações vasculares ateroscleróticas são mais freqüentes, precoces e graves em diabéticos^(26,31-34). Além dos fatores de risco tradicionais como idade, hipertensão, sedentarismo, tabagismo e obesidade, a maior prevalência de DCV no DM1 está relacionada ao mau controle glicêmico, maior duração da doença, fatores familiares, dislipidemia e nefropatia^(2-3,30-33).

O controle glicêmico e, provavelmente, a duração do diabetes são importantes preditores de doença coronariana aterosclerótica^(26,35-36). O estudo de Oslo mostrou alta prevalência de coronariopatia aterosclerótica silenciosa em adultos jovens com DM1 mal controlado⁽³⁵⁾. A angiografia coronariana demonstrou que 34% deles tinham mais de 50% de estenose vascular, embora apenas 15% tivessem anormalidades no ECG de esforço⁽³⁵⁾. Diabéticos com idade média de 11 anos e duração média do DM1 de quatro anos já apresentam espessamento da íntima das artérias carótida e aorta⁽³⁶⁾. O relato de DM2, hipertensão e distúrbios lipídicos são os fatores de risco familiares mais importantes para o desenvolvimento de arteriosclerose em pacientes com DM1^(12,26). A dislipidemia, como discutido acima, desempenha papel no início e progressão da lesão aterosclerótica. A hipertensão arterial causa um maior impacto no desenvolvimento de DCV em diabéticos do que em não diabéticos⁽²⁶⁾. A nefropatia diabética, caracterizada por microalbuminúria persistente, se associa a alterações lipoprotéicas aterogênicas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevação do LDL, apolipoproteína B e diminuição do HDL⁽¹⁴⁾. A mortalidade por DCV está aumentada em até 100 vezes nos diabéticos com nefropatia⁽²⁶⁾.

Lesão endotelial

A disfunção endotelial que leva a DCV no DM1 resulta de vários mecanismos. A hipercolesterolemia decorrente da elevação do LDL ou de suas frações aterogênicas leva ao espessamento das camadas íntima e média arteriais⁽⁵⁶⁾. Os níveis séricos aumentados do LDL também causam ativação plaquetária com liberação de substâncias pró-trombóticas. Galler *et al* mostraram associação entre colesterol e triglicérides séricos e produtos de glicosilação avançada (AGEs), possivelmente porque os AGEs são, em parte, formados por precursores lipídicos oxidados, os quais em associação com os AGEs levariam a dano endotelial e aterosclerose⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Aumento da rigidez da artéria radial foi demonstrado em crianças com DM1, provavelmente como resultado dos níveis elevados de AGEs⁽²⁶⁾.

Diabéticos apresentam menor liberação de óxido nítrico vascular e níveis elevados da dimetilarginina (inibidor endógeno do óxido nítrico), contribuindo para a disfunção endotelial^(37,38). Nesse processo, destaca-se ainda a participação da homocisteína, da proteína C reativa e do sistema fibrinolítico. A elevação da homocisteína causa lesão endotelial, aumentando o risco de DCV⁽³⁹⁾. O provável mecanismo seria a diminuição da síntese de prostaciclina e a redução da liberação de óxido nítrico, com prejuízo da vasodilatação e proliferação de músculo liso. Hultberg *et al* descreveram elevação da homocisteína em pacientes com pobre controle metabólico⁽⁴⁰⁾. Crianças diabéticas bem controladas não têm elevação da homocisteína⁽³⁹⁾. A proteína C reativa de alta sensibilidade está aumentada mesmo em crianças com diabetes de curta duração e se relaciona à elevação dos triglicérides. Isto indica que o controle do perfil lipídico poderia ajudar a diminuir a atividade inflamatória endotelial⁽⁴¹⁾. O desequilíbrio do sistema fibrinolítico, representado pelo fator ativador do plasminogênio tissular (t-PA) e seu inibidor, o inibidor do fator ativador do plasminogênio tissular (PAI-1), é outro fator de risco para DCV⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Glowinska *et al* não encontraram alterações na concentração de t-PA, PAI-1 e fibrinogênio (FB) em crianças diabéticas⁽³⁹⁾. Entretanto, o “EURODIAB IDDM Complication Study” encontrou associação entre fibrinogênio, controle metabólico, microalbuminúria e idade, em indivíduos com DM1⁽⁴³⁾. Pesquisa com crianças menores de cinco anos, logo após o diagnóstico de DM1 e com perfil lipídico satisfatório, mostrou que a microalbuminúria é um marcador precoce de disfunção endotelial, mesmo naqueles sem disfunção perceptível ao ultra-som arterial⁽⁴²⁾.

Abordagem da dislipidemia no diabetes melito tipo 1

Triagem

As recomendações mais recentes da *American Diabetes Association* (ADA) para triagem de dislipidemia no DM1 são semelhantes aos consensos para crianças sem diabetes⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾ (Quadro 2). A avaliação laboratorial é realizada pela determinação do perfil lipídico: colesterol total (CT) e suas frações e triglicérides (TG). O cálculo do LDL-colesterol é feito pela fórmula de Friedewald: $LDL-c = [CT - (HDL + TG/5)]$. Esta fórmula não pode ser usada quando o nível de TG for >400 mg/dL. Esses exames serão realizados preferencialmente após jejum. Os valores referenciais para crianças e adolescentes menores de 18 anos são: CT <170 mg/dL, HDL >45 mg/dL, LDL <110 mg/dL, VLDL <23 mg/dL e TG <100 mg/dL⁽⁴⁶⁾. Caso o diagnóstico seja confirmado, o paciente deverá ser investigado para causas secundárias de dislipidemia e fatores de risco para DCV.

Tratamento

O tratamento da dislipidemia é efetuado menos do que se devia em pacientes com DM1 e não existe consenso sobre como tratar a criança dislipidêmica e diabética⁽¹⁷⁾. Na maioria das vezes, as recomendações são extrapoladas de condutas para não-diabéticos⁽⁴⁷⁾. Também não existem

estudos de intervenção demonstrando que o tratamento da dislipidemia no DM1 reduz o risco de DCV. O que se sabe é que, no DM1, a melhora do controle glicêmico diminui o risco de complicações microvasculares, reverte as anormalidades lipídicas e pode retardar o processo de aterosclerose coronariana^(20,35).

O manejo clínico da dislipidemia no DM1 inclui dieta, atividade física, controle glicêmico e drogas hipolipemiantes.

Dieta

A *American Diabetes Association* recomenda aumento da ingestão de fibras solúveis para reduzir a absorção de gorduras como parte da estratégia de redução do LDL⁽⁴⁸⁾. A diminuição da taxa calórica só está recomendada para pacientes obesos. Ao contrário de crianças sem diabetes, que iniciam o tratamento dietético da dislipidemia com a etapa 1 (colesterol <300 mg/dia, gordura saturada $<10\%$ do valor calórico total), crianças e adolescentes diabéticas e dislipidêmicas são instruídas a iniciarem a terapia nutricional a partir da etapa 2 (colesterol <200 mg/dia, gordura saturada $<7\%$ do valor calórico total)⁽⁴⁷⁾. O Quadro 3 mostra a composição das duas etapas.

Atividade física

A prática regular de atividade física aeróbica aumenta a sensibilidade à insulina e seu pico de excreção, reduz a pressão arterial, diminui a Lp(a), favorecendo um perfil antiaterogênico, e aumenta o HDL, o que facilita o transporte reverso de colesterol até o fígado⁽²⁵⁾. Não foram encontrados estudos

Quadro 2 – Triagem para dislipidemia em crianças e adolescentes com diabetes melito (adaptado da *American Diabetes Association*)⁽⁴⁷⁾

Diabetes tipo 1 (após obter controle metabólico)	
•	>12 anos de idade (ou no início da puberdade se ela ocorrer antes): solicitar perfil lipídico no diagnóstico do DM1. Se o exame for normal, repetir a cada cinco anos;
•	<12 anos de idade e na ausência de história familiar de dislipidemia (pais com colesterol <240 mg/dL) ou doença cardiovascular precoce (evento cardiovascular em pais <55 anos de idade): não existe uma indicação precisa de quando solicitar perfil lipídico;
•	2-12 anos: solicitar perfil lipídico na presença de história familiar ou evento cardiovascular de início precoce.
Diabetes tipo 2 (após obter controle metabólico)	
•	Qualquer idade: obter perfil lipídico ao diagnóstico. Se exame normal, repetir a cada dois anos.

Quadro 3 – Recomendações nutricionais para o tratamento da dislipidemia (adaptado de Kavey *et al*)⁽⁴⁷⁾

Nutrientes	Etapa 1	Etapa 2
Gordura (% VCT)	<30	<30
Saturada	<10	<7
Poliinsaturada	10	10
Monoinsaturada	10-15	10-15
Colesterol (mg/dia)	<300	<200
Carboidrato (%VCT)	50-60	50-60
Proteína (%VCT)	15-20	15-20

*%VCT: porcentagem do valor calórico total

demonstrando que o exercício físico reduza a incidência de DCV em portadores de DM1. Contudo, relatos de pequenas populações ambulatoriais observaram que a maioria dos diabéticos acima de 45 anos que se exercitava regularmente não tinha complicações cardiovasculares⁽³⁾. Além disso, houve menor prática de atividade física moderada a intensa em homens com eventos cardioisquêmicos⁽³⁾.

Controle glicêmico

A hiperglicemia crônica prediz complicações microvasculares e macrovasculares⁽²⁾ e a incidência de eventos coronarianos é relacionada aos níveis da hemoglobina glicosilada⁽⁴⁹⁾. Níveis maiores que 10,4% (valor de referência <7%) se associam a risco sete vezes maior de morte por complicações cardiovasculares^(2,49).

A redução da hiperglicemia atenua as anormalidades lipoprotéicas. Em pacientes submetidos a tratamento insulínico intensivo, o perfil lipídico retorna à normalidade. A persistência de alterações lipídicas quantitativas em pacientes com bom controle glicêmico deve ter outra explicação como, por exemplo, dislipidemia familiar, nefropatia, hipotireoidismo, uso de medicamentos, hepatopatia, obesidade, tabagismo, sedentarismo, etc.

Farmacoterapia

A colestiramina é a droga de escolha para o tratamento da hipercolesterolemia em crianças menores de dez anos. As estatinas estão indicadas nas crianças maiores de dez anos, com hipercolesterolemia grave e que não responderam ao tratamento com resinas. Apesar de preocupações quanto a possíveis efeitos colaterais em pacientes pediátricos, dois estudos, um usando sinvastatina e outro lovastatina, não mostraram efeitos adversos importantes⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. Esses medicamentos devem ser iniciados com a menor dose possível. Aumentos de dose serão baseados no LDL e efeitos colate-

rais. Recomenda-se monitoração da função hepática e suspensão da estatina se as enzimas atingirem níveis superiores a três vezes o normal. Outra indicação de interrupção é o surgimento de dor muscular importante. As adolescentes do sexo feminino deverão ser informadas quanto aos potenciais efeitos teratogênicos⁽⁴⁸⁾.

Os derivados do ácido fíbrico são usados para tratar a hipertrigliceridemia, quando seus níveis séricos são ≥ 1.000 mg/dL e com risco significativo de pancreatite⁽⁴⁸⁾. Níveis inferiores devem ser manejados com perda ponderal, quando necessário, e otimização do controle glicêmico.

As recomendações da *American Diabetes Association* para o tratamento farmacológico da dislipidemia em crianças com diabetes são demonstradas no Quadro 4.

Prevenção da doença cardiovascular no diabetes melito tipo 1

O risco de mortalidade por doenças cardíacas isquêmicas é excepcionalmente elevado em pessoas acima de 40 anos com DM1, o que enfatiza a necessidade de identificar e tratar os fatores de risco coronários em pacientes jovens⁽⁴⁾.

O controle da hiperglicemia é necessário para prevenir complicações microvasculares e diminuir riscos de doença vascular aterosclerótica⁽²⁾. Modificações no estilo de vida (atividade física, dieta e tabagismo) são fundamentais na prevenção da DCV. Diabéticos apresentam redução no colesterol total, aumento do HDL e aumento da sensibilidade insulínica quando praticam atividade física. Crianças diabéticas fisicamente ativas apresentam níveis de hemoglobina glicosilada menores do que as sedentárias⁽²⁶⁾. Obesidade e tabagismo aumentam o risco de DCV na população, em especial nos diabéticos adolescentes⁽⁵²⁾.

A microalbuminúria persistente deve ser tratada com inibidores da ECA (enzima conversora do angiotensi-

Quadro 4 – Critérios para início de drogas hipolipemiantes em crianças com e sem diabetes melito (adaptado da *American Diabetes Association*)⁽⁴⁸⁾

Crianças sem diabetes	Crianças com diabetes
Idade >10 anos com:	Idade: não definida
<ul style="list-style-type: none"> LDL ≥ 190 mg/dL; LDL 160-189 mg/dL, e 	<ul style="list-style-type: none"> LDL ≥ 160 mg/dL; LDL 130-159 mg/dL, e
(a) história familiar de doença cardiovascular prematura, ou	(a) presença de fatores de risco para doença cardiovascular, descontrole glicêmico e não adesão à intervenção nutricional após pelo menos seis meses de tentativas vigorosas para controlá-los
(b) presença de dois ou mais fatores de risco para doença cardiovascular após tentativas vigorosas para controlá-los	

nogênio)⁽⁵³⁾. Se a intervenção nutricional, o aumento da atividade física e o controle do peso não forem eficazes em manter a pressão arterial abaixo do percentil 90%, a terapia com inibidores da ECA está indicada. Uma segunda droga poderá ser acrescentada (diurético, beta-bloqueador), se o inibidor da ECA não controlar a hipertensão, mesmo em dose máxima⁽⁵⁴⁾.

Embora, em adultos, as estatinas sejam indicadas na prevenção primária da DCV, sua eficácia e segurança em pediatria não estão estabelecidas⁽²⁶⁾. No DM1, a ADA recomenda o uso de aspirina como prevenção primária apenas para homens e mulheres com risco aumentado de DCV⁽⁵⁵⁾. O uso de aspirina não é recomendado para pessoas abaixo de 20-30 anos devido ao risco de síndrome de Reye e sangramento gastrointestinal⁽⁵⁶⁾.

Conclusões e perspectivas

A aterosclerose começa mais cedo e tem progressão mais acentuada em DM1 do que em controles sadios. Além dos fatores de risco tradicionais, estes pacientes apresentam um

fator adicional: a hiperglicemia. Pediatras, endocrinologistas e cardiologistas devem estar cientes do maior risco de DCV e implementar medidas que visem a sua prevenção. O controle glicêmico deve ser rigoroso, evitando-se as indesejáveis hipoglicemias. Microalbuminúria e hipertensão arterial precisam ser pesquisadas ativamente e tratadas com dieta e inibidores da ECA. A dislipidemia deve ser rotineiramente investigada. Distúrbios lipídicos no DM1 estão presentes quando associados a descontrole metabólico e retornam ao normal com o controle glicêmico. O encontro de dislipidemia indica ao médico insistir no controle glicêmico, ao mesmo tempo em que afasta possíveis causas secundárias. Persistindo a dislipidemia, apesar da intensificação do regime insulínico, do controle da hipertensão e da obesidade e de modificações no estilo de vida, resta a questão de quando e como iniciar o uso das estatinas. Infelizmente, existem poucas pesquisas com crianças e adolescentes, sendo a maioria do conhecimento extrapolado de estudos em adultos. Trabalhos prospectivos são necessários para definir a história natural da aterosclerose em crianças com DM1 e definir o tipo de terapia e a idade a partir da qual a prevenção primária deveria começar.

Referências bibliográficas

- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Eng J Med* 1998;338:1650-6.
- Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Poor glyceimic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1014-9.
- Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J *et al*. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. The EURODIAB IDDM complications study group. *Diabetes Care* 1996; 19:689-97.
- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR *et al*. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-5.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atherosclerosis Suppl* 2002;3:47-51.
- Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology for Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology for Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24:1053-9.
- Crespin SR. What does the future hold for diabetic dyslipidemia? *Acta Diabetol* 2001;38:S21-6.
- Gylling H, Tuominen JA, Miettinen TA. Cholesterol metabolism in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2217-22.
- Miettinen TA, Gylling H, Tuominen J, Simonen P, Koivisto V. Low synthesis and high absorption of cholesterol characterize type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:53-8.
- Polak M, Souchon PF, Benali K, Tubiana-Rufi N, Czernichow P. Type 1 diabetic children have abnormal lipid profiles during pubertal years. *Pediatr Diabetes* 2000;1:74-81.
- Alves C, Marins A, Brunck P, Sento-Sé K, Chaves C, Souza M. Prevalência de dislipidemia em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. Resumo do Anais do XV Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2005, 11-15 Novembro; Salvador, BA: p.S922.
- Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, James T, Watts A, Stratton IM *et al*. Glycemic control and familial factors determine hyperlipidemia in early childhood diabetes. Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1999;16:598-604.
- Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3379-84.
- Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac* 1996;33:1-14.
- Galler A, Muller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Munch 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 Nε-(Carboxymethyl) lysine ELISA. *Diabetes Care*.2003;26(9):2609-15.
- Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1708-16.
- Perez A, Wagner AM, Carreras G, Gimenez G, Sanchez-Quesada JL, Rigla M, *et al*. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glyceimic control. *Arch Intern Med* 2000;160:2756-62.
- Goldberg RB, Capuzzi D. Lipid disorders in type 1 and type 2 diabetes. *Clin Lab Med* 2001;21:147-72.
- Dullaart RP. Plasma lipoprotein abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Neth J Med* 1995;46:44-54.
- Niemeijer-Kanters SD, Banga JD, Erkelens DW. Lipid-lowering therapy in diabetes mellitus. *Neth J Med* 2001;58:214-22.
- Al Muhtaseb N, al Yousuf A, Bajaj JS. Apolipoprotein A-1, A-II, B, C-II and C-III in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1992;89:936-41.
- Wiltshire EJ, Hirte C, Couper JJ. Dietary fats do not contribute to hyperlipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1356-61.
- Florys B, Urban M, Glowinska B. Association of lipid metabolism with subclinical diabetic cardiomyopathy children and adolescents with type 1 diabetes. *Med Sci Monit* 2000;6:342-7.

24. Levitsky L, Scanu A, Gould SH. Lipoprotein(a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1991;14:283-7.
25. Willems D, Dorchy H, Dufasne D. Serum lipoprotein(a) in type 1 diabetic children and adolescents: relationship with HbA1c and subclinical complications. *Eur J Pediatr* 1996;155:175-8.
26. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005;48:1445-53.
27. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003;46:733-49.
28. Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Atherogenic lipoproteins and diabetes mellitus. *J Diab Complications* 2002;16:29-34.
29. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
30. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:160-78.
31. Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, Snell-Bergeon J, Hokanson JE, Garg SK *et al*. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1051-6.
32. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner S *et al*. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
33. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Renanen A. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784-90.
34. Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J* 1991;122:695-700.
35. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002;51:2637-41.
36. Jarvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ *et al*. Increased aortic-intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943-7.
37. 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;109:1750-5.
38. Eid HM, Eritsland J, Larsen J, Arnesen H, Seljeflot I. Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastin. *Atherosclerosis* 2003;166:279-84.
39. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003;167:275-86.
40. Hultberg B, Agardh CD, Agardh E, Lovestam-Adrian A. Poor metabolic control, early age at onset, and marginal folate deficiency are associated with increasing levels of plasma homocysteine in insulin-dependent diabetes mellitus. A 5-year follow-up study. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:595-600.
41. 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;29:424-6.
42. 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;28:2048-50.
43. Greaves M, Malia RG, Goodfellow K, Mattock M, Stevens LK, Stephenson JM *et al*. Fibrinogen and von Willebrand factor in IDDM: relationship to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate. The EURODIAB IDDM complication study. *Diabetologia* 1997;40:698-75.
44. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR. EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2071-7.
45. Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW, Purnell JQ, Marcovina SM, Cleary PA *et al*. Increased small dense LDL and intermediate-dense lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1165-70.
46. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-7.
47. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562-6.
48. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2194-7.
49. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY *et al*. Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294-303.
50. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras S, Siimes MA, Jacobson MS *et al*. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:137-44.
51. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R *et al*, Sinvastatin in Children Study Group. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with sinvastatin. *Circulation* 2002;106:2231-7.
52. Gay EC, Cai Y, Gale SM, Baron A, Cruickshanks KJ, Kostraba JN *et al*. Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM registry. *Diabetes Care* 1992;15:947-52.
53. 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;28:186-212.
54. American National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
55. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S72-3.
56. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes* 2003;26:S87-8.