

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA
PROGRAMA DE MESTRADO EM INTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS
NA REABILITAÇÃO – UNIMAR – MARÍLIA - SP

THAIS MENEGUCCI

**RELAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL E MASSA MAGRA E
OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C) E APOLIPOPROTEÍNA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1**

MARÍLIA
2023

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

**PROGRAMA DE MESTRADO EM INTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS
NA REABILITAÇÃO – UNIMAR – MARÍLIA - SP**

**RELAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL E MASSA MAGRA E
OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C) E APOLIPOPROTEÍNA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Mestrando: Thais Menegucci

Orientadora: Profa. Dra. Sandra M. Barbalho

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo F. B. Chagas

MARÍLIA

2023

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: Thais Menegucci

M541r Menegucci, Thais
Relação da distribuição da gordura corporal e massa magra e os níveis de Hemoglobina Glicada (HBA1C) e Apolipoproteína em crianças com Diabetes Mellitus do Tipo 1 / Thais Menegucci.
- Marília: UNIMAR, 2023.
46f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

1. Apolipoproteína; 2. Diabetes Mellitus do Tipo 1; 3. Gordura Corporal; 4. Hemoglobina Glicada; 5. Massa Magra; I. Menegucci, Thais

CDD – 616.462

FOLHA DE APROVAÇÃO

THAIS MENEGUCCI

RELAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL E MASSA MAGRA E OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C) E APOLIPOPROTEÍNA EM CRIANÇAS COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Aprovado em: ____/____/____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

A Deus, que me guiou em todas as escolhas e que não me desampara.

Aos meus pais, Carmem e Edmundo que sempre acreditaram no meu potencial, entenderam minhas dificuldades e não me deixaram desistir dos meus sonhos. Pelo contrário, lutaram comigo até aqui. Este Título é dedicado a vocês.

Ao meu Marido Vitor, que esteve com sua paciência ao meu lado, compreendeu minhas ausências. E me incentivou diariamente. Te amo meu amor.

Ao meu irmão Luiz Fernando, cunhada Camila e sobrinhos Mateus e Manuela que me ampararam com carinho nesta trajetória.

A toda a minha Família no geral que diversas vezes souberam compreender minhas falhas e incentivaram esta jornada.

A minha tia Lais, que desde a Graduação me estimula nesta trajetória acadêmica a ser uma aluna/ preceptora/ Médica melhor. Obrigada tia por estar presente em toda os momentos mesmo em seu dia a dia atarefado.

Aos pacientes participantes nesta pesquisa, pela sua participação.

Enfim a todos, que estiveram e fazem parte da minha trajetória. Meu muito obrigada.

Quero me referir com destaque:

À minha sogra e sogro, Devanir e Rosemeire.

Aos meus cunhados Patrícia e Rafael por toda compreensão.

As minhas companheiras de trabalho, Grazi, Milena e toda equipe, por todo companheirismo e paciência.

Ao meu primo e companheiro de Mestrado, Luis Pimenta, por compartilhar experiências, chorar e rir juntos quando necessário. Por me incentivar e me acalmar todas as horas.

A todos que tiveram e não tiveram os nomes citados, que contribuíram de alguma forma, para esta dissertação se tornar realidade.

AGRADECIMENTOS ESPECIAL

A Profa. Dra. Sandra M. Barbalho, que com sabedoria, sinceridade e muita paciência soube me guiar nesta imensa caminhada, tornando-a mais leve. Meu sincero muito obrigada!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antonio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora
Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

A Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandez Correa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. Adriano Cressoni Araújo, Coordenador do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais da UNIMAR, obrigada pela organização e dedicação.

Ao Departamento de Higiene e Saúde de Pompeia pela liberação para cursar o Mestrado. Em especial Gislaine Souza.

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

As secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio,

A todos meus sinceros agradecimentos!

A vida

A vida é uma oportunidade, aproveita-a.

A vida é beleza, admira-a.

A vida é beatificação, saborei-a.

A vida é sonho, torna-o realidade.

A vida é um desafio, enfrenta-o.

A vida é um dever, cumpre-o.

A vida é um jogo, joga-o.

A vida é preciosa, cuida-a.

A vida é...

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma das doenças crônicas comuns na infância e adolescência, caracterizado pela destruição autoimune das células β pancreáticas, causando deficiência parcial ou total da produção de insulina, podendo levar a complicações se não tratada corretamente. A hemoglobina glicada (HbA1c) é uma das formas de avaliar o controle glicêmico em pacientes diabéticos, assim como correlacionar com riscos de complicações a longo prazo. As apolipoproteínas exercem ação importante no processo patológico do DM1, podendo estar associadas às complicações do DM1. Este estudo teve como objetivo investigar a relação da distribuição da gordura corporal e massa magra nos valores de HbA1c e apolipoproteínas em crianças com DM1. Estudo observacional transversal constituído por 81 crianças e adolescentes de ambos os sexos com diagnóstico de DM1. Os dados foram obtidos por meio de prontuários de pacientes acompanhados pelo Ambulatório Médico de Especialidade (AME) da Associação Beneficente Hospital Universitário (ABHU) da Universidade de Marília (UNIMAR) nas atividades do programa de extensão do Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID) entre os anos de 2019 a 2020. Os parâmetros avaliados foram glicemia, HbA1c, colesterol total, HDL-c, triglicerídeos, LDL-c, ApoA, ApoB e medidas de composição corporal. Foram utilizados teste de Shapiro-Wilk com correção de Lilliefors, teste não paramétrico de Mann-Whitney, teste de Levene, Anova-one-way e teste de Spearman. Para todas as análises foi adotado o nível de significância de 5%. A amostra apresentou um tempo de diagnóstico de 4,32 anos e níveis elevados de glicemia (média de 178,19 mg/dL) e HbA1c (média de 8,57%). Os indivíduos também apresentaram um nível moderado de adiposidade, conforme indicado pelas áreas de gordura do braço e da coxa. Houve diferenças significativas na distribuição de pacientes em relação aos níveis de apolipoproteínas A e B. O estudo também encontrou diferenças significativas na distribuição de pacientes em relação aos níveis de apolipoproteínas A e B, com uma proporção menor de pacientes apresentando níveis indesejáveis. Por fim, o estudo encontrou uma diferença significativa na distribuição de pacientes em relação ao risco cardiovascular estimado com base na relação ApoB/ApoA-1. Conclui-se que a gordura visceral em crianças com diabetes tipo 1 pode aumentar o risco de complicações a longo prazo, devido à associação com valores elevados de HbA1c e apolipoproteínas.

Palavras-chaves: Diabetes mellitus do tipo 1. Distribuição da gordura corporal. Hemoglobina glicada. Apolipoproteína.

ABSTRACT

Type 1 diabetes (DM1) is one of the common chronic diseases in childhood and adolescence, characterized by the autoimmune destruction of pancreatic β cells, causing partial or total deficiency in insulin production, which can lead to complications if not treated correctly. Glycated hemoglobin (HbA1c) is one of the ways to assess glycemic control in diabetic patients and correlate it with the risk of long-term complications. Apolipoproteins play an essential role in the pathological process of DM1 and may be associated with DM1 complications. This study aimed to investigate the relationship between body fat distribution and lean mass on HbA1C and apolipoprotein values in children with DM1. A cross-sectional observational study consisting of 81 children and adolescents of both sexes diagnosed with DM1. Data were obtained from medical records of patients followed up by the Specialty Medical Outpatient Clinic of the Associação Beneficente Hospital Universitário - University of Marília (UNIMAR) in the activities of the extension program of the Interdisciplinary Center for Diabetes (CENID) among years from 2019 to 2020. The parameters evaluated were blood glucose, HbA1C, total cholesterol, HDL-c, triglycerides, LDL-c, ApoA, ApoB, and body composition measurements. Shapiro-Wilk test with Lilliefors correction, non-parametric Mann-Whitney test, Levene test, Anova-one-way, and Spearman test was used. For all analyses, a significance level of 5% was adopted. The sample had a diagnosis time of 4.32 years and high blood glucose levels (mean 178.19 mg/dL) and HbA1c (mean 8.57%). Subjects also had a moderate level of adiposity, as indicated by arm and thigh fat areas. There were significant differences in the distribution of patients with respect to levels of apolipoproteins A and B. The study also found significant differences in the distribution of patients concerning levels of apolipoproteins A and B, with a smaller proportion of patients having undesirable levels. Finally, the study found a significant difference in the distribution of patients with estimated cardiovascular risk based on the ApoB/ApoA-1 ratio. We conclude that visceral fat in children with DM1 may increase the risk of long-term complications due to its association with elevated HbA1C and apolipoprotein values.

Keywords: Diabetes mellitus type 1. Body fat distribution. Lean mass. Glycated hemoglobin. Apolipoprotein.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estatística descritiva das variáveis quantitativas da amostra	22
Tabela 2 - Tabela 2: Distribuição de frequência absoluta (f) e relativa (%) das variáveis qualitativas que caracterizam a amostra.	24
Tabela 3: Tabela 3: Análise da correlação da HbA1c, ApoA-I, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA-I com variáveis de composição corporal.....	25
Tabela 4: Tabela 4: Análise da correlação das classes de HbA1c, ApoA-I, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA-I com variáveis de composição corporal.....	27
Tabela 5: Análise da regressão linear múltipla para efeito das variáveis de composição corporal sobre a HbA1c, ApoA, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA com controle das variáveis sexo, tempo de diagnóstico e estágio puberal.....	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVO	16
3. MÉTODOS.....	18
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO.....	39
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma das doenças crônicas comuns na infância e adolescência. Caracteriza-se pela destruição autoimune das células β pancreáticas, causando deficiência parcial ou total da produção de insulina podendo levar a sérias complicações a curto e longo prazo se não tratada de modo correto (EIZIRIK; PASQUALI; CNOP, 2020; FERRAZ *et al.*, 2022; PARISE *et al.*, 2023). Esta condição tem significativo impacto econômico e social no Brasil e no mundo. Os prejuízos são imensuráveis e a instalação da doença leva a perda da qualidade de vida e a alteração dos compromissos sociais traz resultados negativos para a vida das crianças, adolescentes e suas famílias (SOUZA *et al.*, 2022; FRIELITZ *et al.*, 2022).

O DM1 envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais e com a participação da imunidade adaptativa. A fase inicial da doença é caracterizada por inflamação crônica que envolve a degeneração das ilhotas pancreáticas e redução da síntese de insulina. A inflamação também contribui para as complicações do DM1, como retinopatia e nefropatia diabéticas (CANO-CANO *et al.*, 2022; KOLIAKI; KATSILAMBROS, 2022; ELBARBARY *et al.*, 2022; GUO *et al.*, 2023).

Embora tradicionalmente pacientes DM1 tenham tendência abaixo peso, o aumento do sedentarismo e consumo exacerbado de alimentos ricos em açúcar e gorduras tem contribuído para o aumento de peso nesta população. Sabe-se que o aumento da proporção da gordura, principalmente a visceral e redução da massa magra pioram o controle glicêmico e os níveis de lipídeos plasmáticos (IGUDESMAN *et al.*, 2022; LEVRAN *et al.*, 2023; LUCIER e WEINSTOCK, 2023). Além disso, o aumento do tecido adiposo visceral em detrimento da massa magra tem implicações diretas na instalação de um cenário pró-inflamatório e de estresse oxidativo que fortemente contribuirão com as complicações micro e macro-vasculares do DM1 (DOS SANTOS HABER *et al.*, 2022; DOS SANTOS HABER *et al.*, 2023; ESDAILE *et al.*, 2023; PARENTE *et al.*, 2023).

Embora a terapia de insulina seja determinante no controle glicêmico, também pode contribuir com o ganho de peso, principalmente se realizada de forma inadequada e com ingestão excessiva de calorias (KAHKOSKA *et al.*, 2022; HINAULT *et al.*, 2023).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é um dos principais indicadores de controle glicêmico e está fortemente correlacionado com riscos de complicações a longo prazo (GOMEZ-

PERALTA *et al.*, 2022; QUIGLEY *et al.*, 2022)(HINAULT *et al.*, 2023; LÓPEZ-PRIETO *et al.*, 2023).

Além da HbA1C, as apolipoproteínas (apo) A1, A2 e a relação Apo A2/Apo A1 cumprem uma ação importante no processo patológico do DM1 desempenhando função fundamental no metabolismo da glicose e nas complicações cardiovasculares. Sendo assim, as alterações nestas moléculas relacionam-se ao controle glicêmico no DM1 assim como na proporção do tecido adiposo. Estudos mostram que níveis mais baixos de apo A ou níveis mais altos de apo B estão correlacionados com sinais de disfunção microvascular, que tem papel crucial nas complicações relacionadas ao DM, como por exemplo na patogênese da retinopatia diabética (DONG *et al.*, 2022; FERRÉ *et al.*, 2011; INÁCIO *et al.*, 2022; SAFI *et al.*, 2022).

Apesar de o aumento da gordura corporal estar associado com o pior controle metabólico, há evidências de que diferentes regiões de deposições de gordura estejam relacionadas com diferentes consequências metabólicas em relação a sensibilidade a insulina, lipídeos séricos, adipocinas e fatores inflamatórios (GUAN *et al.*, 2023).

Sendo assim, avaliar a distribuição da massa magra e do tecido adiposo é importante para auxiliar no controle da glicemia, contribuindo para a prevenção de complicações futuras no paciente DM1. Em virtude do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar a relação da distribuição da gordura corporal e massa magra sobre os valores de HbA1C, perfil lipídico e Apo A/B em crianças com DM1.



2. OBJETIVO



2. OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo investigar a influência da distribuição da gordura corporal e massa magra nos valores de HbA1C, perfil lipídico e apolipoproteínas em crianças com DM1.



3. MÉTODOS



3. MÉTODOS

Tipo de estudo e pacientes

O presente estudo trata-se de um Estudo Observacional Transversal. Os dados foram obtidos por meio de prontuários arquivados no banco de dados do Ambulatório Médico de Especialidade (AME) da Associação Beneficente Hospital Universitário (ABHU) da Universidade de Marília (UNIMAR) nas atividades do programa de extensão do Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID) entre os meses de janeiro de 2019 a dezembro de 2020.

A população de estudo foi vinculada ao Centro Interdisciplinar em Diabetes (CENID) para diabéticos tipo 1 e o encaminhamento dos pacientes foi realizado pelo Departamento Regional de Saúde de Marília-DRS IX via Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde (CROSS).

Aspectos éticos

O projeto geral foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNIMAR (parecer: 3.606.397/ 2019) (Anexo).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes atendidos no CENID e que concordaram em participar da pesquisa. Para tal, os pais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e os sujeitos assinaram o termo de assentimento.

Foram excluídos do estudo pacientes que não autorizaram o acesso ao prontuário por meio da assinatura do Termo de Assentimento (TA) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); apresentaram diagnóstico do Transtorno de Espectro Autista; apresentaram deficiência física com mau funcionamento ou paralisia de membros superiores e ou inferiores.

Coleta de dados

Após treinamento pela pesquisadora principal, os dados dos pacientes foram obtidos pela equipe multidisciplinar do CENID por meio de acesso aos dados clínicos arquivados no banco de dados. Foram coletados dados sobre o histórico clínico do paciente (idade, sexo, tempo de diagnóstico, estratégia terapêutica, histórico de doenças e complicações), padrão de

atividade física habitual, composição corporal, perfil lipídico, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e apolipoproteínas A e B.

O tamanho da amostra foi calculado no software G*Power, version 3.1.9.2 (Franz Faul, UniversitätKiel, Germany) para analisar a associação entre sobrepeso/ obesidade com valores de apolipoproteínas em crianças e adolescentes com DM1. Considerando uma proporção esperada de 10% (0,10), um grau de liberdade e um tamanho de efeito grande (0,50) foi estimada uma amostra de mínimo de 72 elementos amostrais para uma margem de erro do tipo I (α) de 1% e um poder de estudo de 95% (WEBB; MAZIDI; LIP; KENGNE *et al.*, 2022).

A prevalência de doenças crônicas da população foi obtida por questionário de morbidades referidas e confirmada por diagnóstico clínico presente no encaminhamento médico e complementada com informações sobre o tempo de diagnóstico da doença e informações sobre o uso de medicamentos.

Métodos estatísticos e análise de dados

Os métodos de dosagem para as medidas bioquímica foram Glicemia, Colesterol total, HDL-c, triglicerídeos e LDL-c pelo método enzimático colorimétrico; a HbA1c pela cromatografia líquida de alta performance (HPLC); e a ApoA e ApoB foi realizada pelo método de nefelometria ou imunoturbidimetria. Para a população de crianças e adolescentes são indesejáveis os valores de apo A-I inferiores a 120 (mg/dL) e para ApoB valores superiores a 90 (mg/dL). Foram considerados os seguintes pontos de corte para estratificação do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) baseada nos valores do índice apo B/apoA para homens e mulheres respectivamente: baixo risco 0,40-0,69/ 0,30-0,59; risco moderado 0,70-0,79/ 0,60-0,79; alto risco 0,90-1,10/ 0,80-1,00 (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007; WALLDIUS; JUNGNER, 2004).

A composição corporal foi analisada por meio de medidas antropométricas de massa corporal, estatura, circunferências e dobras cutâneas, como também pelo exame de bioimpedância para estimativas da massa magra, percentual de gordura e massa muscular. Os exames bioquímicos utilizados na rotina clínica dos pacientes consistiam em: hemograma; glicemia de jejum (GLj), glicemia casual (GLc), hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL), HDL-colesterol (HDL), triglicerídeo (TG), VLDL-colesterol (VLDL) e apolipoproteínas “A” (ApoA) e “B” (ApoB).

As medidas de circunferência, peso corporal e estatura foram utilizados para o cálculo do índice de conicidade para analisar a gordura visceral (CALCATERRA; BIGANZOLI;

FERRARO; VERDUCI *et al.*, 2022). Para a estimativa da massa magra e gordura corporal por meio da bioimpedância foram utilizados as equações específicas para idade e sexo (HOUTKOOPEL; LOHMAN; GOING; HOWELL, 1996; KYLE; GENTON; KARSEGARD; SLOSMAN *et al.*, 2001). As medidas da circunferência braço (CB) e dobra cutânea do tríceps (DCT) foram utilizadas para calcular a, área de gordura do braço (AGB), circunferência muscular do braço (CMB), área muscular do braço (AMB) e área muscular do braço corrigida (AMBc) (FRISANCHO; TRACER, 1987; HEYMSFIELD *et al.*, 1982).

As medidas de circunferência da coxa e dobra cutânea da coxa foram utilizadas para a estimativa da área muscular da coxa (AMC) e área de gordura da coxa (AGC) (HOUSH *et al.*, 1995).

As variáveis quantitativas estão descritas pela média, desvio-padrão (DP) e amplitude (valor mínimo e valor máximo). As variáveis qualitativas estão descritas pela distribuição de frequência absoluta e relativa. As diferenças na distribuição de proporção das variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste Exato de *Fisher*. A distribuição de normalidade foi verificada pelo teste de *Shapiro-wilk* com correção de *Lilliefors*. Para analisar a relação entre as variáveis quantitativas e qualitativas ordinais foi realizada pelo teste de correlação de não paramétrico de *Spearman*.

O modelo de regressão linear múltipla foi utilizado para analisar o efeito das variáveis de composição corporal sobre os valores de HbA1c, ApoA, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA controlando o efeito do sexo, tempo de diagnóstico e estágio puberal pelo método Enter. O R^2 foi analisado para verificar o coeficiente de determinação do percentual de variação explicado pelo modelo. Para todas as análises foi utilizado o software SPSS versão 19.0 for *Windows*, sendo adotado nível de significância de 5%.



4. RESULTADOS



4. RESULTADOS

A amostra foi constituída de 81 crianças e adolescentes de ambos os sexos (59,3% masculino/ 40,7% feminino) com diagnóstico de DM1 em no mínimo de 1 e máximo de 14 anos e idade de 4 a 19 anos.

A tabela 1 apresenta os valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo de diversas variáveis clínicas e antropométricas em uma amostra de indivíduos com DM1. Em geral, os valores médios da amostra indicam que os indivíduos têm um tempo de diagnóstico relativamente longo (4,32 anos), com níveis elevados de glicemia (média de 178,19 mg/dL) e HbA1c (média de 8,57%). As áreas de gordura do braço e da coxa também indicam um nível moderado de adiposidade na amostra.

Tabela 1: Estatística descritiva das variáveis quantitativas da amostra.

	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	12.60	3.58	4.00	19.00
Tempo diagnóstico (anos)	4.32	2.99	1.00	14.00
Glicemia (mg/dL)	178.19	69.14	73.00	429.00
Colesterol total (mg/dL)	165.27	33.80	87.00	246.00
Triglicerídeo (mg/dL)	82.55	52.52	21.72	343.00
LDL (mg/dL)	89.37	27.41	24.00	171.00
HDL (mg/dL)	55.07	10.66	23.00	76.00
Não_HDL	110.20	34.43	37.00	201.00
HbA1c (%)	8.57	2.27	4.91	15.30
ApoA	149.00	17.89	95.00	213.00
ApoB	77.20	18.61	31.00	126.00
Coeficiente Apolipoproteína B / Apolipoproteína A-I	0.28	0.85	0.52	0.12
Índice de conicidade	1.14	0.08	0.79	1.36
z- score IMC	0.25	1.23	-3.01	3.30
Área muscular do braço (cm ²)	20.93	3.15	15.37	28.72
Área do braço (cm ²)	59.75	11.09	40.75	95.00
Área de gordura do Braço (cm ²)	12.36	2.84	7.87	22.98
% gordura do braço	20.55	1.12	19.16	24.44
Área muscular da coxa (cm ²)	106.21	38.58	43.53	208.58
Área da coxa (cm ²)	157.18	58.38	66.96	336.39
Área de gordura da coxa (cm ²)	50.97	27.79	7.60	132.58
% Área de gordura da coxa (cm ²)	31.65	9.82	4.14	55.37
% gordura Bio	21.73	7.63	9.60	40.00
Gordura(kg) Bio	10.93	6.01	2.42	28.20

DP: desvio-padrão.

A tabela 2 apresenta uma análise de variáveis que incluem: sexo, tempo de diagnóstico, administração de insulina, presença de morbididades associadas, nível de atividade física, nível de hemoglobina glicada (HbA1c), níveis de apolipoproteínas A e B, risco cardiovascular e índice de massa corporal (IMC).

Em relação a administração de iInsulina, houve diferença significativa ($p < 0,001$) na proporção de pacientes que usavam bomba de insulina em comparação com aqueles que usavam caneta.

Diferença significativa também foi encontrada na distribuição dos pacientes nas diferentes classes de HbA1c, tendo em vista que a proporção de pacientes com HbA1c acima de 8% foi significativamente maior em comparação com as outras classes ($p < 0,001$).

Houve diferença significativa na distribuição dos pacientes nas classes de ApoA e ApoB, pois a proporção de pacientes com níveis indesejáveis dessas proteínas foi significativamente menor em comparação com os níveis desejáveis ($p < 0,001$).

A tabela também mostra que houve diferença significativa na distribuição dos pacientes em relação ao risco cardiovascular estimado pelo coeficiente ApoB/ApoA-1. A maioria dos pacientes apresentou risco baixo ($p < 0,001$). Por fim, houve diferença significativa na distribuição dos pacientes nas diferentes classes de IMCz. A proporção de pacientes com magreza/magro foi significativamente menor em comparação com as outras classes ($p < 0,001$).

As demais variáveis não apresentaram diferenças estatísticas significativas.

Tabela 2: Distribuição de frequência absoluta (*f*) e relativa (%) das variáveis qualitativas que caracterizam a amostra.

		<i>f</i>	%	p-valor
Sexo	Masculino	48	59.3	0.119
	Feminino	33	40.7	
Classe tempo diagnóstico	< 5 anos	46	56.8	0.226
	> 5 anos	35	43.2	
Administração de Insulina	Bomba	22	27.2	<0.001*
	Caneta	59	72.8	
Morbidades associadas	Sim	5	6.2	<0.001*
	Não	76	93.8	
NAF	Sedentário	47	58.0	0.182
	Pouco ativo	34	42.0	
Classe HbA1c	<7%	20	24.7	<0.001*
	7 a 8%	17	21.0	
	>8%	44	54.3	
Classe ApoA	Desejável	79	97.5	<0.001*
	Indesejável	2	2.5	
Classe ApoB	Desejável	65	80.2	<0.001*
	Indesejável	16	19.8	
Risco cardiovascular coeficiente ApoB/ApoA-1	Baixo	71	87.7	<0.001*
	Moderado	9	11.1	
	Alto	1	1.2	
Classe IMCz	Magreza/Magro	9	11.1	<0.001*
	Eutrófico	52	64.2	
	Sobrepeso/Risco	18	22.2	
	Obeso	2	2.5	

* indica diferença significativa na distribuição de proporção das categorias de resposta pelo teste Exato de Fisher para $p\text{-valor} \leq 0,050$.

A tabela 3 apresenta uma análise de correlação entre vários parâmetros antropométricos e bioquímicos com relação aos níveis de HbA1c, ApoA, ApoB e Coeficiente ApoB/ApoA-I. A análise de correlação foi realizada usando o teste de correlação de Pearson (*r*) e *p*-valor.

Os resultados mostram que o índice de conicidade teve uma correlação moderada significativa com o nível de ApoB ($r = 0,227$, $p\text{-valor} = 0,042^*$) e o coeficiente ApoB/ApoA-I ($r = 0,119$, $p\text{-valor} = 0,289$). A área muscular do braço apresentou uma correlação moderada negativa significativa com ApoB ($r = -0,298$, $p\text{-valor} = 0,007^*$) e com o coeficiente ApoB/ApoA-I ($r = -0,269$, $p\text{-valor} = 0,015^*$).

A porcentagem de gordura corporal medida pela bioimpedância (Bio) apresentou uma correlação positiva significativa com o nível de ApoA ($r = 0,141$, $p\text{-valor} = 0,210$). A gordura corporal (kg) medida pela bioimpedância apresentou uma correlação positiva moderada

significativa com HbA1c ($r = 0,272$, p -valor = $0,014^*$). A massa magra (%) medida pela bioimpedância apresentou uma correlação negativa significativa com HbA1c ($r = -0,275$, p -valor = $0,013^*$) e com o coeficiente ApoB/ApoA-I ($r = -0,104$, p -valor = $0,357$).

Além disso, alguns parâmetros, como o z-score IMC, área muscular da coxa, área da coxa, área de gordura da coxa, % de gordura do braço e área de gordura do braço não apresentaram correlação significativa com nenhum dos quatro parâmetros analisados (HbA1c, ApoA, ApoB e Coeficiente ApoB/ApoA-I).

Tabela 3: Análise da correlação da HbA1c, ApoA-I, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA-I com variáveis de composição corporal.

	HbA1c (%)		ApoA		ApoB		Coeficiente ApoB / ApoA-I	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
Índice de conicidade	-0.086	0.447	0.039	0.730	0.227	0.042*	0.119	0.289
z- score IMC	0.041	0.717	0.083	0.461	0.018	0.874	-0.085	0.449
Área muscular do braço (cm ²)	0.034	0.765	-0.172	0.126	-0.298	0.007*	-0.269	0.015*
Área do braço (cm ²)	0.034	0.761	-0.087	0.440	-0.148	0.186	-0.177	0.113
Área de gordura do Braço (cm ²)	0.059	0.603	-0.066	0.561	-0.113	0.316	-0.152	0.175
% gordura do braço	0.116	0.303	0.059	0.602	0.140	0.213	0.071	0.531
Área muscular da coxa (cm ²)	0.098	0.383	-0.069	0.540	-0.195	0.081	-0.210	0.060
Área da coxa (cm ²)	0.137	0.224	-0.032	0.774	-0.118	0.296	-0.155	0.167
Área de gordura da coxa (cm ²)	0.170	0.129	0.010	0.928	0.071	0.527	0.010	0.926
%Área de gordura da coxa (cm ²)	0.111	0.325	0.033	0.770	0.199	0.075	0.182	0.104
% gordura Bio	0.252	0.023*	0.141	0.210	0.181	0.106	0.076	0.499
Gordura(kg) Bio	0.272	0.014*	0.088	0.435	0.091	0.417	-0.003	0.979
Massa magra (kg) Bio	0.134	0.235	-0.105	0.351	-0.201	0.073	-0.190	0.090
Massa magra (%) Bio	-0.275	0.013*	-0.167	0.135	-0.211	0.059	-0.104	0.357

* indica correlação significativa pelo teste de Spearman para p -valor $\leq 0,050$.

A tabela 4 apresenta uma análise da correlação das variáveis em relação a três fatores: Classe HbA1c (1=desejável; 2=indesejável), Classe ApoA (1=desejável; 2=indesejável) e Risco cardiovascular coeficiente ApoB/ApoA-1. A correlação entre essas variáveis é medida através dos coeficientes de correlação (r) e do p-valor correspondente, que indica a significância estatística da correlação.

Os resultados mostram que para a classe HbA1c, houve correlação significativa para a porcentagem de gordura corporal ($p = 0.039$) e para a gordura corporal medida pela bioimpedância ($p = 0.014$). Houve correlação significativa e negativa para a porcentagem de massa magra ($p = 0.021$).

Os resultados mostram que, para a Classe ApoA, a área muscular do braço e da coxa apresentou uma correlação positiva significativa respectivamente $p=0,021$ e $p = 0,0020$. Já para a classe ApoB, observou-se correlação positiva significativa para o índice de conicidade.

Para o coeficiente de risco cardiovascular ApoB/ApoA-1, a área muscular do braço também apresentou uma correlação negativa significativa ($p= 0,049$).

Tabela 4: Análise da correlação das classes de HbA1c, ApoA-I, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA-I com variáveis de composição corporal.

	Classe HbA1c		Classe ApoA (1=desejável; 2=indesejável)		Classe ApoB (1=desejável; 2=indesejável)		Risco cardiovascular coeficiente ApoB/ApoA-1	
	r	p- valor	r	p- valor	r	p- valor	r	p-valor
Índice de conicidade	-0.169	0.132	0.009	0.940	0.259	0.019*	0.050	0.657
z- score IMC	0.048	0.672	-0.003	0.976	-0.001	0.995	-0.220	0.049*
Área muscular do braço (cm ²)	0.055	0.625	0.255	0.021*	-0.108	0.337	-0.093	0.408
Área do braço (cm ²)	0.045	0.690	0.216	0.052	0.011	0.920	-0.124	0.271
Área de gordura do Braço (cm ²)	0.070	0.538	0.160	0.154	0.022	0.846	-0.122	0.277
% gordura do braço	0.105	0.352	-0.075	0.507	0.141	0.211	-0.043	0.702
Área muscular da coxa (cm ²)	0.108	0.339	0.259	0.020*	0.015	0.892	-0.048	0.672
Área da coxa (cm ²)	0.162	0.147	0.158	0.158	0.062	0.584	-0.014	0.898
Área de gordura da coxa (cm ²)	0.184	0.100	-0.082	0.469	0.125	0.265	0.035	0.756
% Área de gordura da coxa (cm ²)	0.130	0.248	-0.197	0.077	0.127	0.260	0.083	0.464
% gordura Bio	0.230	0.039*	0.031	0.786	0.174	0.121	0.084	0.456
Gordura(kg) Bio	0.273	0.014*	-0.032	0.775	0.193	0.084	0.086	0.445
Massa magra (kg) Bio	0.172	0.124	0.073	0.516	0.017	0.883	-0.022	0.843
Massa magra (%) Bio	-0.256	0.021*	0.066	0.556	-0.185	0.098	-0.093	0.409

* indica correlação significativa pelo teste de Spearman para p-valor $\leq 0,050$.

Na tabela 5 apresenta uma análise da regressão linear múltipla para verificar o efeito das variáveis de composição corporal sobre a HbA1c, ApoA, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA com controle das variáveis sexo, tempo de diagnóstico e estágio puberal. Foi observado efeito significativo do percentual de gordura e da massa magra pela bioimpedância sobre os valores de HbA1c. O aumento do percentual de gordura e redução da massa magra estão relacionados com o aumento da HbA1c. Para o percentual de gordura e massa magra o modelo não demonstrou efeito significativo. Ao analisar o valor do R^2 foi verificado que o percentual de gordura e massa magra (juntamente com as demais variáveis do modelo) explicam respectivamente 6,4% e 8,4% da variação da HbA1c.

Foi observado que o aumento da AMB (cm²), controlando o efeito do sexo, tempo diagnóstico e estágio puberal está relacionado com a redução da ApoB e de forma significativa este modelo explica 13,0% (R²) da variação da ApoB. O aumento da AMB (cm²) também está relacionado com a redução do coeficiente ApoB/ ApoA e embora o modelo não tenha apresentado efeito significativo o R² aponta que a variação a AMB (cm²), controlando o efeito do sexo, tempo diagnóstico e estágio puberal explica 10% da variação do coeficiente ApoB/ ApoA.

Tabela 5: Análise da regressão linear múltipla para efeito das variáveis de composição corporal sobre a HbA1c, ApoA, ApoB e coeficiente ApoB/ApoA com controle das variáveis sexo, tempo de diagnóstico e estágio puberal.

Dependente	Variáveis		B	IC95%		p-valor	Modelo	
	Independente			LI	LS		p-valor	R2
HbA1c (%)		(Constante)	7.636	5.687	9.586	<0.001*	0.274	0.064
	Sexo		-0.539	-	0.639	0.365		
	Tempo diagnóstico (anos)		-0.099	-	0.098	0.321		
	Estadio Puberal		0.072	-	0.791	0.842		
	% gordura Bio		0.090	0.008	0.172	0.031*		
HbA1c (%)		(Constante)	18.297	10.234	26.360	0.000	0.150	0.084
	Sexo		-0.690	-	0.498	0.251		
	Tempo diagnóstico (anos)		-0.107	-	0.088	0.278		
	Estadio Puberal		0.068	-	0.778	0.849		
	Massa magra (%) Bio		-0.108	-	-0.024	0.013*		
ApoB		(Constante)	124.241	86.233	162.250	0.000	0.030**	0.130
	Sexo		-1.783	-	7.636	0.707		
	Tempo diagnóstico (anos)		-0.394	-	1.188	0.621		
	Estadio Puberal		7.926	0.578	15.274	0.035		
	Área muscular do braço (cm ²)		-2.855	-	-0.913	0.004*		

	(Constante)		0.839	0.583	1.095	0.000		
	Sexo		-0.047	-	0.016	0.141		
ApoB/ ApoA	Tempo diagnóstico (anos)		-0.004	-	0.007	0.495	0.088	0.10 0
	Estadio Puberal		0.047	-	0.096	0.065		
	Área muscular do braço (cm ²)		-0.016	-	-0.003	0.017*		

Ccoeficiente de regressão (B); intervalor de confiança de 95% (IC95%); limite inferior (LI); limite superior (LS); Sexo (1=masculino; 2= feminino); Estádio puberal (1= pré-pubere; 2= púbere; 3= pós-púbere); * indica efeito significativo da variável independente; ** indica efeito significativo do modelo; coeficiente de determinação do percentual de variação explicado pelo modelo (R²).

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Considerando o escore-Z do IMC, foi observado que a maior parte da amostra apresenta estado nutricional eutrófico, porém 22,2% apresentaram sobrepeso e 2,5% obesidade. A amostra também apresentou um perfil de controle glicêmico inadequado, pois, 54,3% apresentaram HbA1c maior que 8%. Quanto ao perfil de risco cardiovascular analisado pelas Apolipoproteínas, foi verificado que a maior proporção da amostra apresenta baixo risco, embora 19,8% tenham apresentado valores de ApoB indesejáveis.

Apesar de grande parte da amostra tenha apresentado estado nutricional adequado (eutrófico), foi verificado o aumento da gordura corporal e redução da massa magra tem impacto negativo no controle glicêmico, com aumento da HbA1c. O perfil de apolipoproteínas B acompanhou mudanças antropométricas, sendo que o aumento de apo B se associou significativamente com aumento de gordura visceral analisado pelo índice de conicidade. No entanto, a redução da área muscular do braço demonstrou impacto negativo, tanto sobre a ApoB, quanto no índice ApoB/ ApoA.

Similar aos nossos resultados, outro estudo brasileiro com 120 crianças DM1 com média de idade de 11,47 também mostrou valores médios altos para HbA1c (8,13%). Neste estudo mais de 30% da população estudada estava com excesso de peso (SILVERIO et al., 2019). Mostofizadeh et al. (MOSTOFIZADEH et al., 2019) em um estudo realizado no Irã com 274 indivíduos menores de 19 anos e portadores de DM1, mostrou que a maior parte apresentava dislipidemia e uma média de HbA1c de 8,3%.

Um estudo de caso-controle em Bagdá que pretendia investigar o estado nutricional de crianças e adolescentes com DM1 (média de idade de 10,0 \pm 3,73 anos nos DM1 e 8,68 \pm 3,1 nos controles), mostrou que as medidas antropométricas em pacientes com DM1 foram significativamente menores do que os dos controles ($p < 0,001$). O escore z do IMC mostrou uma correlação negativa significativa com HbA1c ($r = -0,295$, $p = 0,006$, respectivamente) (HUSSEIN et al., 2023).

O aumento da proporção da gordura corporal (principalmente a visceral) e redução da massa magra relacionam-se negativamente com o metabolismo glicêmico e lipídico, levando a piora do controle glicêmico e necessidade de incrementos de dose de insulina nos pacientes DM1 (IGUDESMA et al., 2022; LEVRAN et al., 2023; LUCIER e WEINSTOCK, 2023). As alterações na sensibilidade à insulina devem-se à mudança no padrão secretório do tecido

adiposo de magro para obeso, onde macrófagos M2 podem ser substituídos por M1, resultando no aumento da expressão gênica e liberação de mediadores pró-inflamatórios que são liberados pelo tecido adiposo visceral. Dentre estas adipocinas podem ser citadas a Interleucina (IL) 6, Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), resistina, ácidos graxos livres (FFA) e redução dos níveis de adiponectin e IL-10, que têm caráter anti-inflamatório (DOS SANTOS HABER et al., 2022; DOS SANTOS HABER et al., 2023; ESDAILE et al., 2023; PARENTE et al., 2023).

O tecido muscular, além de desempenhar papéis importantes como reservatório e consumidor de energia e um papel de liderança no metabolismo de carboidratos, tem sido associado a funções secretoras substanciais. Esses produtos de secreção, como miocinas, são peptídeos, citocinas ou fatores de crescimento que apresentam uma diversidade de ações autócrinas, parácrinas ou endócrinas. Dentre as inúmeras funções destas substâncias, pode-se citar a melhora no controle glicêmico por redução da resistência à insulina, melhora do metabolismo proteico e lipídico. Diversas myokines tem efeitos positivos na captação da glicose e melhora da glicemia. De outro lado, o cenário pró-inflamatório, também resultado da redução na liberação destas miocinas, associado ao controle glicêmico pobre, levam ao aumento de risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e complicações cardiovasculares (DE OLIVEIRA DOS SANTOS et al., 2021; INÁCIO et al., 2022; MINNITI et al., 2022; BARBALHO et al., 2023).

O mau controle glicêmico, caracterizado por altas concentrações de HbA1c é um dos principais fatores clínicos relacionados às alterações lipídicas e consequente aumento do risco de complicações micro e macrovasculares. Um estudo de caso-controle desenhado para investigar fatores de risco para indivíduos jovens (10–22 anos) com DM1 mostrou influência negativa em seu perfil lipídico por conta do mau controle glicêmico, formado em partícula de LDL-colesterol (LDL-c) pró-aterogênica menores e mais densas. Além disso, este estudo também mostrou que os pacientes DM1 também apresentaram níveis de Apo B significativamente aumentados em relação aos não diabéticos, independentemente do controle glicêmico (GUY et al., 2009).

Maahs et al (MAAHS et al., 2013) estudaram crianças com DM1 (idade no início de $10,6\pm 4,1$ anos e duração do DM1 de cerca de 10 meses) para investigar as modificações nos níveis de HbA1C em um intervalo de acompanhamento de 2 anos e observaram que as modificações na HbA1C ao longo do tempo estavam significativamente ligadas aos níveis de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos, mostrando que a melhora no controle da glicose

foi associada a um melhor perfil lipídico, mas não foi suficiente para normalizar os níveis lipídicos em jovens DM1 dislipidêmicos.

A combinação da presença de dislipidemia e DM1 acelera a aterogênese e jovens e adultos com esta condição formam um grupo de alto risco em termos de doença cardiovascular. Em crianças com DM1 com controle glicêmico adequado, frequentemente não há anormalidades lipídicas marcantes, mas o mau controle deteriora cada vez mais os valores lipídicos e sua associação com fatores de risco adicionais, como obesidade, sedentarismo, hipertensão, tabagismo ou história familiar de doença cardíaca podendo levar ao desenvolvimento prematuro de aterosclerose durante a adolescência (VAID et al., 2016).

Basu et al. (BASU *et al.*, 2019) avaliaram a relação do perfil de apolipoproteínas e a ocorrência de qualquer evento cardiovascular ou eventos cardiovasculares ateroscleróticos maiores como infarto do miocárdio fatal ou não fatal ou acidente vascular cerebral. Durante 15 anos de acompanhamento ocorreram 50 eventos definidos como qualquer evento CVD que mostraram correlação positiva significativa com ApoB e outras Apo.

Em um estudo prospectivo, foram avaliados fatores de risco cardiovascular em 175 crianças com DM1 que foram comparadas com 150 crianças não diabéticas como controles. Os resultados mostraram aumento dos níveis de biomarcadores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-4 e proteína C-reativa de alta sensibilidade em pacientes com DM1. Além disso, a presença de maior espessura médio-intimal da artéria e outros fatores de risco cardiovascular foram correlacionados com o tempo de diagnóstico, aumento do IMC, níveis de Apo A, ApoB, colesterol total e triglicerídeos. Os autores concluíram que os parâmetros citados acima podem estar relacionados ao comprometimento precoce da estrutura e função da artéria carótida comum e aórtica em pacientes jovens com DM1. O aumento de citocinas pro-inflamatórias e Apo B observadas neste estudo podem estar relacionadas ao padrão secretório do tecido adiposo visceral e à redução de massa magra que normalmente podem ser observados em pacientes DM1 (ZHANG et al., 2019).

O aumento do risco vascular pode, pelo menos em parte, estar associado à característica das partículas de LDL-c que demonstram ser mais suscetíveis à oxidação e mais aterogênicas do que suas contrapartes maiores; além disso, um aumento na proporção de pequenas partículas, representando o perfil B do padrão LDL-c, parece conferir aterogenicidade. Isso pode ser atribuído a concentração elevada de TG, o que resulta em aumento da produção de VLDL e capacidade prejudicada para depuração destas partículas (MOSTOFIZADEH et al., 2019).

Em virtude do exposto, podemos ressaltar a importância da monitoração da glicemia, lipídeos plasmáticos, níveis de apolipoproteínas e composição corporal em pacientes DM1 a fim de se minimizar as complicações futuras que são comuns nestes pacientes, como também avaliar o impacto de intervenções terapêuticas. Apesar de os resultados apresentados demonstrarem um grau de correlação de baixo a moderado com os resultados são relevantes para a prática clínica do ponto de vista de prevenção cardiovascular.



6. CONCLUSÃO



6. CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que o aumento da gordura corporal e redução da massa magra estejam relacionados a um pobre controle glicêmico representado pelos níveis de HBA1c. De outro lado, alterações na Apo B e no índice Apo B/Apo A mostraram-se associados às alterações de tecido muscular dos membros superiores. Embora as relações observadas sejam baixas a moderadas, os resultados sugerem que um acompanhamento mais detalhado da composição corporal seja necessário para minimização de complicações futuras no paciente DM1.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBALHO, S. M. et al. Dysmetabolic Iron Overload Syndrome: Going beyond the Traditional Risk Factors Associated with Metabolic Syndrome. v. 4, n. 1, p. 18-37, 2023. ISSN 2673-396X.

DE OLIVEIRA DOS SANTOS, A. R. et al. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions. v. 22, n. 5, p. 2639, 2021. ISSN 1422-0067.

DOS SANTOS HABER, J. F. et al. The Relationship between Type 1 Diabetes Mellitus, TNF- α , and IL-10 Gene Expression. v. 11, n. 4, p. 1120, 2023. ISSN 2227-9059.

DOS SANTOS HABER, J. F. et al. Level of physical activity and gene expression of IL-10 and TNF- α in children and adolescents with Type 1 diabetes. **J Diabetes Complications**, v. 36, n. 2, p. 108104, Feb 2022. ISSN 1056-8727.

ELBARBARY, N. S.; ISMAIL, E. A. R.; GHALLAB, M. A. Effect of metformin as an add-on therapy on neuregulin-4 levels and vascular-related complications in adolescents with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 186, p. 109857, Apr 2022. ISSN 0168-8227.

ESDAILE, H. et al. Glycaemic control in people with diabetes following acute myocardial infarction. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 199, p. 110644, Mar 29 2023. ISSN 0168-8227.

FERRÉ, R. et al. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels strongly influence the reactivity of small peripheral arteries. v. 216, n. 1, p. 115-119, 2011. ISSN 0021-9150.

FRIELITZ, F. S. et al. Direct Costs of Healthcare for Children with Type 1 Diabetes Using a CGM System: A Health Economic Analysis of the VIDIKI Telemedicine Study in a German Setting. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 130, n. 9, p. 614-620, Sep 2022. ISSN 0947-7349.

GUAN, Y. et al. Relationships of adiponectin to regional adiposity, insulin sensitivity, serum lipids, and inflammatory markers in sedentary and endurance-trained Japanese young women. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 14, p. 1097034, 2023. ISSN 1664-2392 (Print)

1664-2392.

GUO, L. et al. Efficacy of unblinded and blinded intermittently scanned continuous glucose monitoring for glycemic control in adults with type 1 diabetes. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 14, p. 1110845, 2023. ISSN 1664-2392 (Print)

1664-2392.

GUY, J. et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. **Diabetes Care**, v. 32, n. 3, p. 416-20, Mar 2009. ISSN 0149-5992 (Print)

0149-5992.

HINAULT, C. et al. Critical Overview on Endocrine Disruptors in Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 5, Feb 25 2023. ISSN 1422-0067.

HUSSEIN, S. A.; IBRAHIM, B. A.; ABDULLAH, W. H. Nutritional status of children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in Baghdad: a case-control study. **J Med Life**, v. 16, n. 2, p. 254-260, Feb 2023. ISSN 1844-122X (Print)

1844-122x.

IGUDESMAN, D. et al. Associations of Dietary Intake with the Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acids Among Young Adults with Type 1 Diabetes and Overweight or Obesity. **J Nutr**, Dec 27 2022. ISSN 0022-3166.

INÁCIO, I. et al. Cardiovascular Risk Prediction by the American Diabetes Association Risk-Assessment Tool and Novel and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Young Adults With Type 1 Diabetes. **Cureus**, v. 14, n. 2, p. e22574, Feb 2022. ISSN 2168-8184 (Print)

2168-8184.

LEVRAN, N. et al. The Impact of a Low-Carbohydrate Diet on Micronutrient Intake and Status in Adolescents with Type 1 Diabetes. **Nutrients**, v. 15, n. 6, Mar 15 2023. ISSN 2072-6643.

LÓPEZ-PRIETO, R. S. et al. ALBUMINURIA, DISEASE DURATION AND GLYCATED HEMOGLOBIN ARE RELATED WITH BONE MINERAL DENSITY IN TYPE 1 DIABETES: A CROSS-SECTIONAL STUDY. **Endocr Pract**, Feb 22 2023. ISSN 1530-891X (Print)

1530-891x.

LUCIER, J.; WEINSTOCK, R. S. Diabetes Mellitus Type 1. In: (Ed.). **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC., 2023.

MAAHS, D. M. et al. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. v. 162, n. 1, p. 101-107. e1, 2013. ISSN 0022-3476.

MINNITI, G. et al. Organokines, Sarcopenia, and Metabolic Repercussions: The Vicious Cycle and the Interplay with Exercise. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 21, Nov 3 2022. ISSN 1422-0067.

MOSTOFIZADEH, N. et al. The impact of poor glyceimic control on lipid profile variables in children with type 1 diabetes mellitus. **J Educ Health Promot**, v. 8, p. 6, 2019. ISSN 2277-9531 (Print)

2277-9531.

PARENTE, E. B. et al. The relationship between FGF23 and body composition according to albuminuria stage in type 1 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 198, p. 110620, Apr 2023. ISSN 0168-8227.

PARISE, M. et al. A Head-to-Head Comparison of Two Algorithms for Adjusting Mealtime Insulin Doses Based on CGM Trend Arrows in Adult Patients with Type 1 Diabetes: Results from an Exploratory Study. **Int J Environ Res Public Health**, v. 20, n. 5, Feb 23 2023. ISSN 1661-7827 (Print)

1660-4601.

SAFI, M. et al. Association between plasma apolipoprotein M and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 189, p. 109943, Jul 2022. ISSN 0168-8227.

SILVERIO, R. N. C. et al. Predictive factors of non-HDL cholesterol in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A cross-sectional study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 154, p. 9-16, Aug 2019. ISSN 0168-8227.

VAID, S. et al. Body mass index and glyceimic control influence lipoproteins in children with type 1 diabetes. **J Clin Lipidol**, v. 10, n. 5, p. 1240-7, Sep-Oct 2016. ISSN 1933-2874 (Print)

1876-4789.

ZHANG, Y.; ZHANG, H.; LI, P. Cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 32, n. 7, p. 699-705, Jul 26 2019. ISSN 0334-018x.



ANEXO



