

DISTÚRBIOS LIPÍDICOS EM CRIANÇAS COM DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDENTES

PAULA BOGALHO

Unidade de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

Os distúrbios dos lípidos e das lipoproteínas plasmáticas, frequentes em doentes diabéticos insulino-dependentes, contribuem significativamente para o risco cardiovascular elevado que estes indivíduos apresentam. Estudos efectuados em crianças e jovens insulino-dependentes, demonstram o aparecimento precoce de alterações no metabolismo lipídico, habitualmente associadas e agravadas por um deficiente controle glicémico. Algumas outras alterações mantêm-se presentes em crianças diabéticas, mesmo em condições de bom controle glicémico. Aparentemente, as medidas habituais de optimização do controle metabólico não corrigem todas as alterações do perfil lipídico, induzidas pela Diabetes Mellitus. A hiperglicémia induz a maioria das perturbações verificadas, através da estimulação da síntese hepática de triglicéridos, e pela glicolização e oxidação das lipoproteínas e respectivas apolipoproteínas. A carência em insulina, é responsável por alterações adicionais, ao interferir na actividade da lipoproteína lipase. O perfil lipídico, em crianças e jovens insulino-dependentes, com deficiente controlo metabólico, tende a ser sobreponível ao descrito para os diabéticos adultos: elevação significativa de triglicéridos, VLDL-Tg, LDL-Tg, VLDL-Col, Apo B e CIII e diminuição do HDL-Col e da Apo AI. Dada a forte correlação do controle glicémico com a maioria das alterações lipídicas, mesmo em presença de valores de colesterol e triglicéridos normais, os doseamentos das apolipoproteínas Apo AI, Apo B100 e de Apo CIII, parecem ser fiéis indicadores do controle glicémico, na criança diabética, e factores de elevado valor predictivo de risco cardiovascular, na idade adulta.

SUMMARY

Lipid Disorders in Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

Lipid and lipoprotein disorders are frequently detected in insulin dependent diabetics, which predisposes the high cardiovascular risk present in these patients. Studies performed with insulin dependent children showed early changes in lipid metabolism, usually correlated and aggravated by poor glycemic control. However, there are abnormalities present even in diabetic children with good glycemic control. The usual measures used to improve diabetic control are not sufficient to correct all the lipid disorders in Diabetes Mellitus. Hyperglycemia is the major factor, inducing metabolic lipid changes by increasing hepatic synthesis of triglycerides and promoting lipoprotein and apolipoprotein glycosylation and oxidation. Other changes, associated with the decrease of lipoprotein lipase activity are directly related to insulin deficiency. The lipid profile in children with poor diabetic control is similar to that already described for adult patients. The main abnormalities found are: increased levels of triglycerides, VLDL-Tg, LDL-Tg, VLDL-Cholesterol, Apo B and Apo CIII, with decreased values of HDL-Cholesterol and Apo AI. As there is a strong correlation between control and the degree of lipid changes, even with normal levels of cholesterol and triglycerides, measurements of Apo AI, Apo B100 and Apo CIII seem to be good and reliable indicators of glycemic control in diabetic children, and a factor with high predictive value for the evaluation of cardiovascular risk in adult patients.

INTRODUÇÃO

O risco cardiovascular nos indivíduos diabéticos insulino-dependentes é 2 a 6 vezes superior ao da população em geral, sendo um dos principais factores determinantes na sua longevidade e morbidade^{1,2}.

As doenças cardiovasculares manifestam-se nos doentes diabéticos a partir dos 30 anos, com incidência semelhante em ambos os sexos e significativamente superior à da restante população - a mortalidade cumulativa aos 55 anos, por doença coronária prematura é de cerca de 35%¹, enquanto que na população não diabética é de aproximadamente 8% para o sexo masculino e 4% para o sexo feminino³.

A detecção precoce de factores de risco cardiovascular, associados ou desencadeados pela Diabetes Mellitus, e o conhecimento dos respectivos mecanismos fisiopatológicos revelam-se essenciais, para no futuro, poder oferecer aos doentes diabéticos, uma qualidade de vida e longevidade semelhantes às da população não diabética.

As dislipidémias são um dos factores major no desenvolvimento de doença coronária prematura e das doenças cardiovasculares em geral. A sua incidência nos doentes diabéticos, quer insulino-dependentes quer não insulino-dependentes, é elevada, sendo superior à da própria hipertensão arterial⁴ - outro importante factor de risco, frequentemente presente no indivíduo diabético.

Os distúrbios lipídicos são geralmente de difícil correcção, por não estarem habitualmente associados a qualquer tipo de sintomatologia, exigirem forte motivação para alteração dos hábitos alimentares e o seu controlo não ser realizável pelo próprio doente (comparativamente ao controlo tensional e glicémico). Estas características tornam difícil a aderência desejável à dieta instituída, obrigando em alguns casos à instituição precoce de terapêutica medicamentosa, não isenta de efeitos secundários.

A elevada incidência de dislipidémias nos doentes diabéticos, fez supôr a existência de mecanismos comuns, responsáveis pelos distúrbios glucídicos e lipídicos e/ou a de alterações lipídicas secundárias à própria Diabetes Mellitus. Para esclarecimento destas questões, a realização de estudos em crianças e jovens com DMID, após o diagnóstico ou com poucos anos de evolução, tornou-se fundamental para obviar as dislipidémias primárias e secundárias a outras patologias, mais frequentes na idade adulta.

Os estudos publicados nos últimos anos, posteriormente ao desenvolvimento de técnicas laboratoriais para doseamento das apolipoproteínas, evidenciaram altera-

ções na composição dos lípidos plasmáticos em doentes diabéticos, que por vezes não se incluem no conceito clínico de Dislipidémias. Em muitos casos, os doseamentos dos lípidos totais ou das lipoproteínas encontram-se ainda dentro dos valores considerados normais^{5,6}, sendo ignorada a importância destes distúrbios lipídicos na patogénese da doença aterosclerótica no indivíduo diabético.

Este trabalho pretende efectuar uma síntese dos resultados e apreciar as conclusões de alguns dos estudos publicados, sobre as perturbações do metabolismo lipídico, encontradas em crianças e jovens diabéticos insulino-dependentes.

METABOLISMO LIPÍDICO BREVE REVISÃO FISIOLÓGICA

Os lípidos plasmáticos com maior interesse clínico, triglicéridos e colesterol, são transportados em complexos lipoproteicos, denominados lipoproteínas.

As lipoproteínas são constituídas por um núcleo de triglicéridos e ésteres do colesterol e perifericamente, por fosfolípidos, pequenas quantidades de colesterol não esterificado e apolipoproteínas (também denominadas apoproteínas).

As apolipoproteínas (fracção proteica das lipoproteínas) são responsáveis pelo estabelecimento de ligações a receptores específicos, presentes nas membranas celulares e pela activação de enzimas importantes no metabolismo lipídico.

O desenvolvimento de técnicas de electroforese e de ultracentrifugação permitiram classificar as lipoproteínas em 6 classes principais, cuja caracterização em termos de apolipoproteínas, condiciona a respectiva composição lipídica.

Classificação das Lipoproteínas:

Quilomicra e seus remanescentes:

- sintetizados a nível intestinal, transportam essencialmente triglicéridos exógenos (84%);
- são compostos pelas apolipoproteínas AI, AII, B48, CI, CII, CIII, D e E (na passagem de quilomicron para remanescente, há libertação de Apo A e captação de Apo C e Apo E).

VLDL (Very Low Density Lipoproteins):

- sintetizadas a nível hepático, transportam maioritariamente triglicéridos endógenos (51 %) e em menor quantidade colesterol (20%);
- são constituídos pelas apolipoproteínas B100, CI,

CII, CIII, D e E.

IDL (Intermediate Density Lipoproteins):

- resultantes do catabolismo intravascular das VLDL, transportam quantidades semelhantes de triglicéridos endógenos e colesterol;
- contêm as apolipoproteínas das VLDL, excepto as Apo CI e Apo CII.

LDL (Low Density Lipoproteins):

- partículas de menores dimensões e maior densidade que as anteriores, são derivadas das IDL e transportam predominantemente esteres de colesterol (37%);
- apenas possuem um tipo de apolipoproteínas, as Apo B100.

HDL (High Density Lipoproteins):

- partículas densas, de dimensões variáveis (HDL₂ maior que HDL₃), com conteúdo predominante em colesterol, são responsáveis pela sua reciclagem - captação, esterificação e distribuição aos tecidos periféricos, recondução hepática ou transferência para outras lipoproteínas;
- particularmente a HDL₂ (valor elevado) parece estar associada a menor incidência de doença coronária;
- a parte proteica é constituída essencialmente pelas Apo AI e Apo AII.

Lipoproteína (a)

- recentemente identificada, a Lp(a) não é uma lipoproteína clássica, consistindo num complexo macromolecular que engloba elementos estruturais de lipoproteínas e factores de coagulação e de fibrinólise;
- parece ser composta por partículas de LDL conjugadas com uma glicoproteína específica: apolipoproteína (a); tal como as LDL, transporta maioritariamente colesterol;
- a concentração da Lp(a) parece ser determinada predominantemente por factores genéticos - valores elevados de Lp(a) revelaram-se marcadores de alto risco para doença coronária prematura;
- esta lipoproteína parece constituir um factor de risco independente, de doença cardiovascular.

METABOLISMO LIPOPROTEICO

Os lípidos da dieta, absorvidos pelo intestino, são transportados no sistema linfático e posteriormente no sangue, através dos quilomicra. Estas partículas, a nível da circulação periférica, activam a lipoproteína lipase (LpL), presente na superfície das células endoteliais, por acção da Apo CII. A LpL é responsável pela metaboliza-

ção dos triglicéridos em ácidos gordos livres e monoglicéridos que são facilmente transferidos para o meio intracelular. No citoplasma, são oxidados ou reesterificados novamente em triglicéridos, dependendo das necessidades energéticas celulares.

Após este processo, os quilomicra perdem parte do seu conteúdo em triglicéridos, transferem Apo AI e AII, recebem Apo C e Apo E e tornam-se mais ricos em colesterol, passando a denominar-se “remanescentes” dos quilomicra”. Na sua passagem pelo fígado, estas partículas são capturadas (endocitose) pelas células hepáticas, através da ligação da Apo B48 aos receptores de remanescentes, presentes nas membranas dos hepatócitos. Neste passo fica concluída a função dos quilomicra - transporte dos triglicéridos da dieta até aos tecidos periféricos e do colesterol até ao fígado.

Os triglicéridos sintetizados a nível hepático, estão em relação directa com o excesso de hidratos de carbono, pelo que a hiperglicémia cursa habitualmente com um aumento da produção de triglicéridos. Estes são colocados em circulação através das VLDL (inicialmente com um conteúdo em triglicéridos 5 vezes superior ao de colesterol).

Ao nível da circulação periférica, tal como acontece com os quilomicra, as VLDL através da Apo CII, activam a lipoproteína lipase, o que permite a hidrolização dos triglicéridos e a sua passagem ao espaço intracelular, sob a forma de ácidos gordos livres e monoglicéridos.

As VLDL perdem desta forma, parte dos triglicéridos e libertam-se das Apo CI e Apo CII, passando a designar-se por IDL.

Parte das IDL é metabolizada a nível hepático, após endocitose, decorrente da ligação da Apo B100 aos receptores hepáticos das LDL. As restantes IDL em circulação, vão perdendo parte do conteúdo em triglicéridos e todas as suas apolipoproteínas excepto a Apo B100. Com este processo, transformam-se em pequenas partículas, de maior densidade, ricas em colesterol (transferido das HDL), e passam a denominar-se LDL.

As LDL são responsáveis pelo transporte de cerca de 75% do colesterol plasmático e pela sua distribuição às células extra-hepáticas. É igualmente através da ligação da Apo B100 aos receptores-LDL, presentes nas membranas celulares, que se dá a endocitose das LDL e a passagem do colesterol ao meio intracelular.

As HDL, sintetizadas a nível hepático, têm uma forma discóide e são constituídas essencialmente por fosfolípidos e Apo AI e Apo AII - “HDL nascentes”. Após a sua libertação para a circulação sanguínea, aumentam o seu conteúdo lipídico através da captação do colesterol liber-

tado por lise celular ou noutros processos a nível periférico. Por acção da LCAT (*lecitina colesterol acetil transferase*) plasmática, activada pela Apo AI, o colesterol é esterificado e incorporado no core das HDL. O colesterol esterificado, é gradualmente transferido para os tecidos periféricos, para as LDL, VLDL e IDL, ou mesmo para os quilomicra, contribuindo assim para a reciclagem do colesterol libertado a nível periférico. Estas transferências, são facilitadas por acção enzimática de uma proteína denominada CETP - *Cholesteryl Ester Transfer Protein*. As HDL são igualmente receptoras e fornecedoras de Apo A, Apo C e Apo E para as outras lipoproteínas, funcionando deste modo como reservatório de apolipoproteínas.

LÍPIDOS PLASMÁTICOS NA DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDENTE

Triglicéridos

A Diabetes Mellitus é a 2ª causa mais frequente de dislipidémias secundárias, sendo a primeira a obesidade/excessos alimentares⁴.

As hipertrigliceridémias são o distúrbio lipídico com maior prevalência na população diabética⁷. A elevação dos triglicéridos (Tg) é comum nos diabéticos mal controlados⁸⁻¹⁰, e valores persistentemente elevados em doentes com bom controle, fazem suspeitar da coexistência de causa genética ou de outra patologia^{7,10}. Vários estudos confirmam igualmente, a presença de valores elevados de triglicéridos em crianças e jovens com IDDM, especialmente naqueles em que o controle glicémico é deficiente^{6,8,11,12}.

A hipertrigliceridemia, na população adulta não diabética, parece não constituir factor de risco independente para o aumento de incidência de doença cardiovascular¹³. Contudo, nos indivíduos diabéticos, esta forma de dislipidemia é considerada um factor de risco independente para a doença aterosclerótica, com elevado valor predictivo de desenvolvimento de doença cardiovascular. A hipertrigliceridemia surge ainda, habitualmente associada a outros factores de risco aterogénico - deficiente controlo metabólico e baixos valores de HDL-colesterol⁴.

A maioria dos estudos realizados em crianças e jovens com IDDM, identificam uma elevação dos triglicéridos plasmáticos, associada a deficiente controlo glicémico, ^{6,8,11,12,14}. Este distúrbio é devido essencialmente, ao aumento do conteúdo em triglicéridos das VLDL e das LDL. A etiopatogenia destas alterações tem sido explicada pelo aumento da síntese hepática de triglicéridos (por

maior aporte de ácidos gordos livres e glucose)^{7,12} e por uma deficiente *clearance* hepática das IDL e LDL (devido à glicolização não enzimática da Apo B100 diminuir a afinidade na ligação aos receptores de LDL)^{7,15,16}. A glicolização da Apo E, parece também contribuir para o aumento dos triglicéridos em situações de hiperglicémia, por diminuir a libertação e o catabolismo dos triglicéridos das VLDL¹⁶.

Existem ainda alterações do metabolismo dos triglicéridos, aparentemente não relacionáveis com o controle glicémico. Num estudo realizado em doentes com IDDM, com bom controle metabólico ($HbA_{1c} = 6.9 \pm 0.5$), observou-se um predomínio da subdasse D das VLDL, com maior conteúdo em Apo CIII, cuja a acção é inibir a lipoproteína lipase e a captação hepática dos remanescentes¹⁷.

Em situações de carência insulínica significativa, a elevação dos triglicéridos é devida essencialmente ao aumento do número de quilomicra e de VLDL circulantes^{7,12,18}. A deficiência em insulina, diminui a actividade da Lipoproteína Lipase, com conseqüente redução da *clearance* hepática de VLDL e quilomicra. Há concomitantemente secreção das hormonas de contra-regulação (glucagon e adrenalina), responsáveis pelo aumento do aporte hepático de glucose e ácidos gordos livres, o que estimula a síntese hepática de TG, VLDL e de Apo B100. Esta situação é corrigida rapidamente, após início de insulino-terapia adequada.

COLESTEROL

As hipercolesterolemias nos indivíduos diabéticos, surgem habitualmente num contexto de deficiente controlo metabólico, estando fortemente associadas ao aparecimento precoce de doença cardiovascular.

O colesterol transportado pelas LDL, está directamente implicado na formação de placas de ateroma. A capacidade aterogénica das LDL encontra-se aumentada nos doentes diabéticos, dado que a oxidação dos seus componentes (aumento dos radicais livres de oxigénio em circulação) induz a fagocitose destas partículas pelos macrófagos¹⁹. A acumulação de colesterol nos macrófagos das paredes arteriais, provoca a sua transformação em células espumosas, dando início à formação da placa de ateroma.

A glicolização não enzimática da Apo B100, como descrito anteriormente, reduz a afinidade na ligação aos receptores-LDL, o que provoca a elevação das LDL e do colesterol plasmático, em situações de hiperglicémia acentuada^{7,15,16}.

Os doseamentos do colesterol plasmático total são, no entanto, habitualmente normais em diabéticos insulino-

dependentes, excepto em situações de mau controle metabólico. Neste caso, verifica-se um aumento do colesterol total, com elevação do VLDL-colesterol e do LDL-colesterol, quer em crianças quer em adultos diabéticos^{8,9,11,12,14,20}.

Em crianças e jovens diabéticos com bom controle glicémico e doseamentos de colesterol plasmático normais, foram detectados valores discretamente elevados do colesterol das VLDL^{8,11,14}, sugerindo a existência de mecanismos fisiopatológicos subtis de alteração do metabolismo lipídico, dificilmente corrigíveis com as medidas habituais de controle glicémico.

São várias as alterações descritas para o colesterol transportado pelas HDL. Alguns dos estudos realizados em crianças diabéticas identificam elevação dos valores de HDL-colesterol^{10,21,22}, noutros, os doseamentos foram considerados normais, independentemente do controle metabólico^{6,8,12,20}. Um 3º grupo de estudos descreve diminuição do HDL-colesterol, em crianças e jovens insulino-dependentes^{1,14}. Aparentemente, os valores de colesterol das HDL, correlacionam-se inversamente com a HbA_{1c}, ocorrendo diminuição em situações de deficiente controle, e normalização ou mesmo elevação, com correcção do controle glicémico¹¹.

A diminuição do HDL-colesterol, identificada em situações de hiperglicémia, deve-se à estimulação do seu catabolismo (por glicolização do componente proteico)²³ e à redução da transferência de apolipoproteínas para síntese de HDL (por compromisso da clearance das VLDL associado a menor actividade da lipoproteína lipase)²⁴. Concomitantemente, há um incremento na transferência de colesterol para as VLDL, com redução do HDL-colesterol, por maior actividade da CETP (enzima facilitadora da transferência de colesterol esterificado)²⁵.

ANOMALIAS NAS LIPOPROTEÍNAS

VLDL - Parece existir um desequilíbrio na sua composição, por perturbação do respectivo metabolismo (menor *clearance*) em situações de hiperglicémia. Estudos realizados em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 14 anos, com deficiente controle glucídico (Hb A_{1c}>12,5%), demonstram a existência de um maior conteúdo em triglicéridos nas VLDL^{8,14}. Outros trabalhos realizados, apontam igualmente para uma elevação do colesterol transportado pelas VLDL, mesmo em crianças insulino-dependentes com controle metabólico considerado aceitável (HbA_{1c}<10%), comparativamente a grupos de crianças não diabéticas^{14,20}; contudo em 2 estudos^{8,11}, esta alteração apenas surge em

presença de valores de Hb A_{1c} mais elevados.

LDL - Estão descritos vários mecanismos pelos quais o metabolismo das LDL se encontra alterado em indivíduos com IDDM, independentemente da idade e da duração do diagnóstico.

A glicolização não enzimática de 2 a 5 % da lisina presente na Apo B100, condiciona uma redução de 5 a 25% na afinidade das LDL para os respectivos receptores¹⁵. A oxidação das LDL, associada à hiperglicémia²¹, torna-as mais aterogénicas, por induzirem a migração de monócitos para a íntima das paredes vasculares e a sua transformação em macrófagos, que expressam à sua superfície receptores para LDL oxidadas¹³.

Estudos efectuados em crianças e jovens com IDDM, demonstram uma elevação do colesterol e dos triglicéridos transportados pelas LDL, em situações de deficiente controle metabólico, associado a elevação do conteúdo em Apo B^{8,12,14,20}. Num dos trabalhos publicados¹¹, existe uma correlação directa entre o LDL-colesterol e a Hb A_{1c}.

HDL - Em alguns dos estudos efectuados com crianças diabéticas, independentemente do tempo de duração do diagnóstico, identifica-se uma elevação do colesterol transportado pelas HDL^{10,21,22}. Há ainda estudos que não detectaram alterações significativas deste parâmetro, comparativamente aos grupos controle e independentemente do grau de controle glicémico^{6,8,12,20}. Um estudo, verificou a existência de uma redução do HDL-colesterol, correlacionável inversamente com a Hb A_{1c}¹¹; noutro, a redução deste parâmetro, foi relacionada com alteração da composição proteica das HDL - diminuição da Apo AI, sem alteração da Apo AII¹⁴, provocando uma diminuição da HDL₂, em relação às restantes subpopulações desta lipoproteína.

Associado a deficiente controle metabólico, foi identificada uma elevação significativa dos TG-HDL¹⁴. Aparentemente, parece haver uma menor síntese de HDL²⁴ (decorrente da alteração do metabolismo das LDL e VLDL), aumento da transferência de triglicéridos para as HDL por acção da CEPT²⁵, e um catabolismo normal ou acelerado, dependente do grau de glicolização das Apo A²³.

IDL - A elevação dos níveis de IDL é concomitante à diminuição da *clearance* das LDL, pelo que se pensa que exista elevação desta lipoproteína, em situações de mau controle glucídico.

Nos estudos publicados, efectuados com crianças insulino-dependentes, as IDL não foram doseadas separadamente das LDL.

Lp(a) - Estudos realizados em diabéticos adultos,

descrevem a existência de valores elevados de Lp(a), associados frequentemente a deficiente controle metabólico e à existência de micro e macroangiopatia diabéticas²⁸. No entanto, o aumento da Lp(a), de elevado poder aterogénico, não é correlacionável, nos indivíduos insulino-dependentes, com aumento da mortalidade cardiovascular, ao contrário do verificado na população não diabética²⁷.

Nos estudos considerados, não foram efectuados doseamentos da Lp(a), em crianças ou jovens diabéticos.

ANOMALIAS NAS APOLIPOPROTEÍNAS

Apo AI - A principal apolipoproteína das HDL, também presente nos quilomicra, actua como cofactor enzimático da LCAT, responsável pela esterificação do colesterol das HDL.

Alguns trabalhos evidenciam uma redução de Apo AI, mesmo em presença de bom controle glucídico^{14,28}, porém outros estudos descrevem uma elevação desta apolipoproteína^{9,21,22} ou mesmo ausência de alterações significativas no seu doseamento^{6,12,20}. Tal como nos adultos, foi observada, em crianças diabéticas, uma correlação positiva entre os valores de Apo AI e HDL-colesterol e uma correlação negativa com a Apo B em situações de mau controle glucídico¹⁴. A diminuição de Apo AI parece condicionar uma menor percentagem de HDL₂ - a subfracção mais directamente implicada na acção protectora da HDL¹⁴. Um estudo do metabolismo das Apo A, realizado em adultos insulino-dependentes, permitiu comprovar a existência de uma menor captação de Apo AI e Apo AII pelas HDL, comparativamente a indivíduos não diabéticos²⁵. A glicolização não enzimática das Apo A, parece estar implicada no metabolismo acelerado das HDL²³.

Apo AII - Presente nas HDL e quilomicra, é responsável pela activação da lipase hepática, e pela inibição da LCAT.

Na maioria dos estudos realizados em crianças e jovens diabéticos, os doseamentos de Apo AII, são semelhantes aos de crianças e jovens não diabéticos, independentemente do grau de controle^{14,20}. O estudo acima referido²⁵, parece no entanto demonstrar uma redução de captação de Apo AII pelas HDL, em adultos insulino-dependentes.

Apo B48 - É uma apolipoproteína exclusiva dos quilomicra, sendo responsável pela *clearance* dos remanescentes, através da sua ligação aos receptores hepáticos.

Não foram descritas alterações significativas desta apolipoproteína nos estudos considerados.

Apo B100 - Principal apoproteína das VLPL, IDL e LDL, estabelece a ligação destas lipoproteínas com os receptores-LDL hepáticos.

Doseamentos realizados em crianças diabéticas, com controle metabólico mau ou apenas aceitável, identificam uma elevação significativa das Apo B100^{12,14}. Pelo contrário, em crianças insulino-dependentes com controle optimizado, os valores foram idênticos aos encontrados em crianças não diabéticas²⁰⁻²². O doseamento desta apolipoproteína correlaciona-se directamente com a HbA_{1c}¹⁴. Em situações de deficiente controle metabólico, a sua elevação é responsável pelo incremento na capacidade de transporte de colesterol e triglicéridos, por parte das LDL^{8,12,14,20}. A sua glicolização, condiciona redução da *clearance* plasmática das LDL, por diminuição de afinidade na ligação aos respectivos receptores^{7,15,18}.

Apo CII - Identificada em lipoproteínas com elevado conteúdo de triglicéridos, actua como cofactor enzimático da lipoproteína lipase.

Não foram demonstradas diferenças significativas nos doseamentos de Apo CII entre crianças diabéticas e não diabéticas^{14,20}.

Apo CIII - Presente em todas as lipoproteínas, com excepção das LDL, aparentemente é responsável pela inibição da acção da Apo CII.

Apenas se identificaram valores elevados de Apo CIII em crianças diabéticas com mau controle metabólico¹⁴. Os valores encontrados em crianças com controle bom ou aceitável, foram semelhantes aos das crianças não diabéticas do grupo de controle^{14,20}. Doseamentos de Apo CIII correlacionam-se directamente com os de Apo B100, pelo que são considerados factores úteis na avaliação do grau de controle metabólico^{6,14}.

Apo E - Encontrada em pequenas quantidades em todas as lipoproteínas, excepto nas LDL, actua como ligando em relação a receptores específicos a nível hepático, facilitando a captação de remanescentes de quilomicra e de VLDL.

Não foram identificadas alterações quantitativas da Apo E nos estudos considerados. Descreve-se apenas, uma elevação dos VLDL-triglicéridos, associada à glicolização não enzimática de Apo E¹⁶.

CONCLUSÕES

Os indivíduos diabéticos, relativamente à população em geral, apresentam um maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, para o qual contribui significativamente a elevada incidência de dislipidémias na diabetes. Vários estudos foram efectuados para esclarecer

cimento dos factores desencadeantes e da fisiopatologia das perturbações do metabolismo lipídico, na Diabetes Mellitus insulino dependente.

Pelos estudos realizados, pode-se comprovar que crianças e adolescentes diabéticos, apresentam precocemente perturbações no transporte dos lípidos plasmáticos, devido a alterações na composição e no metabolismo das lipoproteínas. A maioria destas alterações dependem ou acentuam-se com um controle glicémico deficiente^{8,11,12,14}, colaborando para o desenvolvimento precoce de doença aterosclerótica na diabetes insulino dependente.

Nos jovens diabéticos, com controle metabólico inadequado e alterações concomitantes dos lípidos plasmáticos, a duração da diabetes não pareceu, contudo, constituir um factor determinante no desencadear mais precoce, de doença cardiovascular. A idade cronológica, em que é diagnosticada doença coronária precoce, é semelhante entre indivíduos com IDDM e os não diabéticos (fim da 3ª década), independentemente dos anos de evolução da diabetes¹. Os mecanismos que protegem o jovem e a criança diabética, da doença aterosclerótica antes do final da 3ª década permanecem desconhecidos, sendo objecto de investigação.

Não está comprovada, a existência de aceleração do processo aterosclerótico, dependente dos anos de evolução e da qualidade de controle da diabetes, durante a infância, apesar destes factores serem determinantes no aumento da incidência de doença cardiovascular prematura, na idade adulta^{1,2}.

Nos vários estudos realizados, em crianças e jovens diabéticos com valores normais de colesterol e triglicéridos, as determinações de Apo CIII, Apo B e Apo AI, parecem ser fiéis indicadores do controle da glicémia^{6,14}. No futuro poderão vir a ser utilizados complementarmente à HbA1c, na avaliação do controle metabólico e risco cardiovascular, especialmente se se comprovar, possuírem uma maior sensibilidade e especificidade. Alguns autores advogam o seu doseamento em adultos insulino dependentes, por possuírem maior valor predictivo de doença aterosclerótica, que o perfil lipídico habitual^{12,14}.

Não existem ainda estudos longitudinais, que avaliem os benefícios da correcção precoce das perturbações lipídicas detectadas nos jovens diabéticos, e as vantagens da introdução de medidas dietéticas específicas para correcção destes distúrbios, para além do esforço de optimização do controle metabólico.

BIBLIOGRAFIA

1. KROLEWSKI AS, KOSINSKI EJ, WARRAM LH, et al: Magnitude

- and Determinants of Coronary Artery Disease in Juvenile-Onset, Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59:750-55.
2. GARCIA MJ, MCNAMARA PM, GORDON T, KANNEL WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 1974; 23:105-111.
3. SORLIE P: The Framingham Study. Section 32: Cardiovascular disease and death following myocardial infarction and angina pectoris - 20 year follow-up. Washington DC: DHEW Publ. (NIH) 1977; 77-1247.
4. ILLINGWORTH DR, DUELL PB, CONNOR WE: Disorders of Lipid Metabolism. Chapter 22. In: Felig P' Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. McGraw-Hill 1995:1315-1403.
5. HOWARD BV: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28:613-28.
6. KOBBAH M, VESSBY B, TUVEMO T: Serum lipids and apolipoproteins in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes during the first two years of the disease. *Diabetologia* 1988; 31:195-200.
7. BROWN WV: Lipoprotein Disorders in Diabetes Mellitus. *Medical Clinics of North America* 1994; 78:143-160.
8. SOSENKO JM, BRESLOW JL, MIETTINEN OS, GABBAY KH: Hyperglycemia and Plasma Lipid Levels - a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1980; 302:650-54.
9. LOPES-VIRELLA MF, WOHLTMANN H, MAYFIELD RK, LOADHOLT CB, COLWELL JA: Effect of metabolic control on lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels in 55 insulin-independent diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32:20-25.
10. ANDERSON GE, CHRISTIANSEN JS, MORTENSEN HB, et al: Serum lipids and lipoproteins in 157 insulin-dependent diabetic children and adolescents in relation to metabolic regulation, obesity and genetic hyperlipoproteinemia. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:361-5.
11. LOPES-VIRELLA MF, WOHLTMANN HJ, LOADHOLT CB, BUSE MG: Plasma Lipids and Lipoproteins in Young Insulin-Dependent Diabetic Patients: Relationship with Control. *Diabetologia* 1981; 21:216-23.
12. AZAD K, PARKIN JM, COURT S, LAKER MF, ALBERTI KGMM: Circulating lipids and glycaemic control in insulin dependent diabetic children. *Archives of Disease in Childhood* 1994; 71:108-113.
13. HAMSTEN A: Lipids as a coronary risk factor: analysis of hyperlipidemias. *Postgrad Med J* 1993; 69-Suppl 1 :S8-S11.
14. MUHTASEB NA, YOUSUF AR, BAJAJ JS: Apolipoprotein A-I, A-II, B, C-II and C-III in children with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 1992; 89:936-941.
15. STEINBRECHER U, WITZTUM JL: Glycosylation of lowdensity lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes, slows their metabolism. *Diabetes* 1984; 33:130-34.
16. CURTISS LK, WITZTUM JL: Plasma apolipoproteins A-1₁ A-II, B, C-I, and E are glycosylated in hyperglycemic diabetic subjects. *Diabetes* 1985; 34:452-1.
17. PATTI L, ROMANO G, DIMARINO L, et al: Abnormal distribution of VLDL subfractions in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: could plasma lipase activities play a role? *Diabetologia* 1993; 36:155-160.
18. GUERCI B, ZIEGLER O, DROUIN P: Hyperlipidémie au cours du diabète, notions récentes. *La Presse Médicale* 1994; 23:82-88.
19. WITZTUM JL: Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *Br Heart J* 1993; 69:S12-S18.
20. STROBL W, WIDHALM K, SCHOBER E, FRISH H, POLLAK A, WESTPHAL G: Apolipoproteins and Lipoproteins in Children with Type I Diabetes: Relation to Glycosylated Serum Protein and HbA1. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:966-971.
21. EWALD U, TUVEMO T, VESSBY B, WALINDER O: Serum apolipoproteins A1, A-II and B in diabetic children and matched healthy controls. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:15-18.
22. EWALD U, GUSTAFSON S, TUVEMO T, VESSBY B: Increased high density lipoproteins in diabetic children. *Eur J Pediatr* 1984; 142:154-56.
23. BARTER PJ, HAY G, CALVERT GB: Studies of esterified cholesterol in subfractions of plasma high-density lipoproteins.

Atherosclerosis 1981; 38:165-175.

24. TASKINEN MR, NIKKILA EA: Lipoprotein lipid activity of adipose tissue and skeletal muscle in insulin-deficient human diabetics. *Diabetologia* 1979; 17:351-56.

25. TASKINEN MR, KUUSI T, NIKKILA EA: Regulation of HDL and its subfractions in chronically insulin-treated patients with type I diabetes. In: Grepaldi G, Tiengo A Barrio G, eds. *Diabetes, Obesity and Hyperlipidemia-III*. New York: Elsevier Science Publishers 1985:251.

26. HAFFNER SM, TUTTLE KR, RAINWATER DL: Decrease of lipoprotein(a) with improved glycemic control in IDDM subjects.

Diabetes Care 1991; 14:302-7.

27. HAFFNER SM, MOSS SE, KLEIN BEK, KLEIN R: Lack of association between lipoprotein(a) concentrations and coronary heart disease mortality in diabetes: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Metabolism* 1992; 41:194-7.

28. BRIONES ER, MAO SJT, PALUMBO PS, O'FALLON WM, CHENOWITH W KOTTKE BA: Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependent and non-insulindependent diabetics. *Metabolism* 1984; 33:42-9.