

Volume 16 · Número 3-4 · Jul.-Ago. · Set.-Dez. 2021

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439 E-ISSN 2183-9514



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Orgão oficial / Affiliations:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade; Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas; Sociedade Angolana de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

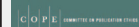


SPEDM

© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (2019)

ISSN: 1646-3439
E-ISSN: 2183-9514

A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) <http://www.publicationethics.org>



Open Access

Licença Creative Commons (CC BY-NC 4.0)
A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional / Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International



Propriedade, Edição, Publicidade e Administração | Property, Editing, Advertising and Management
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Rua Fernando Vicente Mendes, nº 1B - 1º Dto
1600-892 Lisboa - Portugal
<http://www.spedm.pt/>

Registo | Register

Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

Tiragem | Edition

5000 exemplares

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper

Depósito Legal | Legal Deposit: 01020304/04

Normas de Publicação | Instructions for Authors

<http://www.spedmjournal.com/>

Assinatura anual | Annual Subscription

Preço por número | Price per number

Gratuito

E-mail para pedidos de subscrições da revista | Email for subscriptions:

geral@spedm.pt

Paginação | Publishing

Next Color – Porto

Indexada | Indexed in:

IndexRMP: Index Revistas Médicas Portuguesas

Latindex

Journal Following the ICMJE Recommendations (8/5/17)

Web of Science Emerging Sources Citation Index

Informações sobre reprints | recompilações:

geral@spedm.pt

Editor / Editor in Chief:

Paula Freitas, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Director / Director:

João Jácome de Castro, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

Editores Adjuntos / Co-Editors:

Manuela Carvalheiro, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Manuel Lemos, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

Editores Associados / Associated Editors:

Tiroide:

Miguel Melo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Valeriano Leite, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Paula Soares, IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Hipófise:

Leonor Gomes, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Davide Carvalho, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Ana Agapito, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Suprarrenal:

Duarte Pignatelli, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Isabel Paiva, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Henrique Almeida, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Cardiovascular:

Adelino Leite Moreira, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Ricardo Fontes de Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Cardiologia Centro Hospitalar de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal
Nuno Bettencourt, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Lípidos:

Isabel Palma, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

Elisabete Rodrigues, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

João Sequeira Duarte, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Reprodução e Desenvolvimento:

Manuel Fontoura, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Filipa Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal
Manuel Bicho, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Metabolismo Fosfocálcico:

Mário Mascarenhas, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Ana Paula Barbosa, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Carlos Vaz, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Envelhecimento:

Manuel Teixeira Veríssimo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Helder Simões, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Obesidade:

Mariana Pereira Monteiro, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal
Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Cláudia Cavadas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Diabetes Mellitus:

José Silva Nunes, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Raquel Seica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

João Jácome de Castro, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

Nutrição:

Isabel do Carmo, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Pedro Lima Reis, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Tumores Neuroendócrinos:

Maria João Bugalho, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Raquel Martins, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Isabel Torres, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Consultor de Estatística /

Statistical Advisor:

Ana Cristina Santos, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
Inês Sousa, Departamento de Matemática da Universidade do Minho, Braga, Portugal

Editor Técnico / Technical Editor:

Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Internacionais /

International Editors:

Ezio Ghigo Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Torino, Italy

Felipe F. Casanueva Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Hossein Gharib Clínica Mayo, Minnesota, USA

Javier Salvador, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

John Monson St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom

José Manuel Miralles García Universidade de Salamanca, Spain

Martin Buyschaert Université Catholique de Louvain, Louvain, Belgium

Ricardo García Mayor Clínica Vida, Vigo, Spain

Editores Eméritos / Editors Emeriti:

Alberto Galvão-Teles, Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Daniel Carvalho Braga Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Edward Limbert Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

José Luis Medina Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Manuela Carvalheiro Hospital da Universidade de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Secretariado da Revista / Secretariat:

Sónia Carapinha



Volume 16 • Número 3-4 • Julho / Agosto • Setembro / Dezembro 2021

SUMÁRIO

Editorial

É Tempo de Agradecer, Refletir e Fazer Novos Projetos Paula Freitas	87
--	----

Artigos Originais

Comparação da Eficácia de Diferentes Análogos de Insulina Rápida Utilizados em Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina no Controlo Glicémico das Crianças com Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1 Sílvia Mota, Beatriz Belo Pereira, Vasco Carvalho, Maria Miguel Gomes, Patrícia Nascimento, Filipa Correia, Ângela Dias, Sofia Martins	88
--	----

Exercício Físico em Adultos com Diabetes Tipo 1: Barreiras, Gestão e Impacto Metabólico Vitor Sousa, Vera Fernandes	94
--	----

Características da Marcha em Pessoas com Diabetes Classificadas nas Categorias de Risco 0 e 2 do IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot Maria António Castro, Pedro Fonseca, Fernando Paiotti, Margarida Pocinho, Davide Carvalho, Eduardo Vinha, João Paulo Vilas-Boas	104
---	-----

Avaliação do Impacto do Tratamento com Antivíricos de Ação Direta no Metabolismo da Glicose em Doentes com Infecção Crónica por Vírus da Hepatite C Joana da Fraga Barreiro, Dália Fernandes, Maria Joana Santos	110
---	-----

Artigos de Revisão

Impacto da Glicemia Pós-Prandial e Otimização da Dosagem de Insulina em Refeições Ricas em Proteína e Gordura na Diabetes Tipo 1 Tatiana Fernandes, Ana Faria, Helena Loureiro	118
---	-----

Fatores de Risco Metabólico e Cardiovascular Associados à Diabetes Mellitus Tipo 1 em Idade Pediátrica Mariana Miguel Araújo, Cíntia Castro Correia	124
--	-----

Abordagem Prática e Clínica ao Uso Masculino de Esteróides Androgénicos Anabolizantes
Francisco Sousa Santos, Carlos Tavares Bello, João Reis, Francisco Sobral do Rosário,
Carlos Fernandes131

Caso Clínico

Intoxicação Voluntária por Insulina: Uma Causa Rara de Hipoglicémia
Joana Sousa Martins, Rita Ramos, Sofia Fraga, Margarida Pinto.....139

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais143



Volume 16 • Number 3-4 • July / August • September / December 2021

CONTENTS

Editorial

It's Time to Give Thanks, Reflect and Make New Projects

Paula Freitas87

Original Articles

Comparison of the Efficiency of Different Rapid-Acting Insulin Analogues used in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Glycaemic Control of Children with Type 1 Diabetes

Sílvia Mota, Beatriz Belo Pereira, Vasco Carvalho, Maria Miguel Gomes, Patrícia Nascimento, Filipa Correia, Ângela Dias, Sofia Martins88

Physical Exercise in Adults with Type 1 Diabetes: Barriers, Management and Metabolic Impact

Vitor Sousa, Vera Fernandes94

Gait Characteristics in People with Diabetes Classified in Risk Categories 0 and 2 of the IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot

Maria António Castro, Pedro Fonseca, Fernando Paiotti, Margarida Pocinho, Davide Carvalho, Eduardo Vinha, João Paulo Vilas-Boas104

Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment on Glucose Metabolism in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection

Joana da Fraga Barreiro, Dália Fernandes, Maria Joana Santos110

Review Article

Impact of Postprandial Glycemia and the Optimization of Insulin Dosage in Protein and Fat-Rich Meals with Type 1 Diabetes

Tatiana Fernandes, Ana Faria, Helena Loureiro118

Metabolic and Cardiovascular Risk Factors Associated with Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Age

Mariana Miguel Araújo, Cíntia Castro Correia124

A Practical Clinical Approach to the Male Patient Using Anabolic Androgenic Steroids
Francisco Sousa Santos, Carlos Tavares Bello, João Reis, Francisco Sobral do Rosário,
Carlos Fernandes131

Case Report

Intentional Insulin Overdose: A Rare Cause of Hypoglycemia
Joana Sousa Martins, Rita Ramos, Sofia Fraga, Margarida Pinto139

Instructions for Author e Editorial Policies143



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Editorial

É Tempo de Agradecer, Refletir e Fazer Novos Projetos *It's Time to Give Thanks, Reflect and Make New Projects*



Paula Freitas ^{a,*}

^a Editor-chefe da Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Chegou mais um ano ao fim. É tempo de agradecer, refletir e fazer novos projetos.

O corpo Editorial da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo agradece o empenho e o trabalho de todos os autores e revisores que contribuíram com o seu tempo e sabedoria para a revista durante o ano de 2021.

É tempo de refletir e tentar colmatar todas as falhas e pensar como melhorar o nosso desempenho no futuro.

Podemos sempre fazer muito melhor.

Existem muitas questões para refletir, nomeadamente (i) como melhorar, incentivar e gratificar o trabalho dos revisores. Sem dúvida que uma das principais chaves para o êxito de uma revista científica é o processo de revisão! (ii): como atrair mais artigos de qualidade para a revista, (iii) como responder de forma célere aos autores.

Aconselho apenas para aguçar a reflexão a leitura de dois artigos.

Um é este artigo: *“Can a paid model for peer review be sustainable when the author can decide whether to pay or not?”* publicado na *Scientometrics* (<https://doi.org/10.1007/s11192-021-04248-8>), em maio deste ano. Neste artigo, os autores referem como é difícil ter bons revisores alinhados com os autores e os editores e, que alguns jornais consideraram mesmo o uso de incentivos, como por exemplo pagar aos revisores pelo seu tempo. De modo a facilitar a velocidade da resposta, de modo a obter uma decisão final rápida, é oferecido um modelo de revisão em que revisores selecionados e qualificados são compensados pelo seu trabalho de alta qualidade e tempo despendido no processo de revisão. Referem ainda dois cenários: um cenário de revisão paga que seria o de *“benchmark”*; e um cenário híbrido de revisão, em que o autor do artigo poderia decidir se paga ou não pela revisão. No primeiro cenário de revisão paga, o jornal tem a expectativa que todos os autores paguem o processo de revisão e cobra separadamente pelos componentes de revisão rápida por pares necessários ou opcionais de maior rapidez de revisão. Alternativamente, em um cenário híbrido de revisão por pares, o jornal dá a opção aos autores de não pagar pela revisão. No entanto, os autores sem pagamento não podem se valer da revisão rápida.

O outro artigo é também da *Scientometrics* (<https://doi.org/10.1007/s11192-021-04209-1>), e intitula-se *“Gender differences among active reviewers: an investigation based on Publons”*, em que os autores sublinham que o tempo, as horas e o esforço que cada revisor gasta na atividade de revisão não são reconhecidos pelo sistema de avaliação académica e eu acrescentaria que no caso dos clínicos, isto é ainda mais notório. E os autores referem ainda que como resultado desta situação, muitos investigadores tendem a dedicar mais tempo e energia às suas atividades de pesquisa do que à atividade de revisão de artigos de outros. Achei interessante neste artigo dois pontos: 1) os revisores do sexo masculino dominam em quase todos os países, regiões e campos de pesquisa. Os revisores do sexo masculino geralmente contribuem para o trabalho de revisão com mais frequência do que as do sexo feminino; no entanto, as mulheres escrevem revisões mais longas. Segundo os autores, o que emerge claramente é a necessidade de mais preocupação com a representação de género nas funções de garantia de qualidade e controlo da publicação académica. Na minha opinião, independentemente do género, o principal é garantir a qualidade das revisões e das publicações; 2) o outro ponto muito interessante, foi a referência a Portugal. O nosso país, tinha a maior proporção de revisores femininos, o que também correspondia a uma elevada proporção de autores do sexo feminino vs masculino em comparação com 42 países.

Eu acrescento que, o progresso científico depende da investigação, mas também do contributo de boas revisões de todos, independentemente do género.

Outra reflexão é como atrair mais artigos de qualidade para a nossa revista.

Vou apenas, levantar a ponta do véu para os próximos anos.

A direção da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está já a trabalhar no sentido de internacionalizar a nossa revista de modo que seja um veículo de divulgação do conhecimento na nossa área, mas não só para os portugueses e aqueles que escrevem em português, mas de todo o mundo.

Excelente 2022 a TODOS!

* Autor Correspondente/Corresponding Author:

Correio eletrónico: paula_freitas@sapo.pt (Paula Freitas)

Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism

Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto., 1600-892 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ed220005>

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.



Artigo Original

Comparison of the Efficiency of Different Rapid-Acting Insulin Analogues used in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in the Glycaemic Control of Children with Type 1 Diabetes



Sílvia Mota ^{a,*,#}, Beatriz Belo Pereira ^{b,#}, Vasco Carvalho ^a, Maria Miguel Gomes ^c, Patrícia Nascimento ^d, Filipa Correia ^e, Ângela Dias ^f, Sofia Martins ^c

[#]Co-first authors

^aPaediatrics department, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^bSchool of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal

^cPaediatric Endocrinology and Diabetology Unit, Paediatrics department, Hospital de Braga, Portugal

^dPaediatrics department, Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro – Hospital de Chaves, Vila Real, Portugal

^ePaediatrics department, Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro – Hospital de Vila Real, Vila Real, Portugal

^fPaediatrics department, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-02-13

Accepted/Aceite: 2021-09-26

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
Diabetes Mellitus, Type 1;
Hypoglycemic Agents;
Injections, Subcutaneous;
Insulin/administration & dosage;
Insulin Infusion Systems.

Palavras-chave:

Criança;
Diabetes Mellitus Tipo 1;
Hipoglicemiantes;
Injeções Subcutâneas; Insulina;
Sistemas de Infusão de Insulina.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.
E-Mail: silviamota.scm@gmail.com (Sílvia Mota)
Rua das Comunidades Lusíadas 133,
Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao210004>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

A B S T R A C T

Introduction: The use of rapid-acting insulin analogues in continuous subcutaneous insulin infusion as a treatment for type 1 diabetes is considered effective in improving glycaemic control and decreasing the risk of hypoglycaemia. Currently, the available analogues include aspart (Novorapid[®]), lispro (Humalog[®]) and glulisine (Apidra[®]), as well as a new ultra-rapid insulin analogue, faster insulin aspart (Fiasp[®]). Objective was to compare the impact of different rapid-acting insulin analogues (Novorapid[®], Humalog[®], Apidra[®] and Fiasp[®]) used in continuous subcutaneous insulin infusion in the glycaemic control of children diagnosed with type 1 diabetes.

Methods: Retrospective study including 98 patients diagnosed with type 1 diabetes at age 10 or younger under continuous subcutaneous insulin infusion treatment at Hospital de Braga's Outpatient Paediatric Endocrinology continuous subcutaneous insulin infusion Center.

Results: Regarding the HbA1c values at 3 months, 6 months and 5 years after initiation of continuous subcutaneous insulin infusion, no statistically significant differences were observed between different insulin analogues used ($p=0.396$, $p=0.155$ and $p=0.518$, respectively). The HbA1c values obtained at 12 months and 2 years were significantly higher in Humalog[®] compared to Fiasp[®] ($p=0.036$ and $p=0.019$, respectively). At 3 years, the HbA1c value of patients with Humalog[®] was significantly higher than that of patients with Apidra[®] ($p=0.019$). The follow-up time for patients with Novorapid[®] was significantly longer than for those with Apidra[®] and Fiasp[®] (respectively, $p=0.001$ and $p=0.023$).

Conclusion: Novorapid[®], Humalog[®] and Apidra[®] have similar efficiency in the glycaemic control of children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. Fiasp[®] may have benefit in the glycaemic control of these children, when compared with Humalog[®]. However, it is necessary to conduct further studies, in paediatric age, on the use of this insulin in continuous subcutaneous insulin infusion.

Comparação da Eficácia de Diferentes Análogos de Insulina Rápida Utilizados em Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina no Controlo Glic mico das Crianças com Diabetes Mellitus Tipo 1

R E S U M O

Introdu o: O uso de análogos de insulina de a o rápida em perfusão subcutânea contínua de insulina como tratamento da diabetes mellitus tipo 1 é considerado eficaz na melhoria do controlo glic mico e na diminui o do risco de hipoglicemia. Atualmente, os análogos disponíveis incluem aspártico (Novorapid[®]), lispro (Humalog[®]), glulisina (Apidra[®]), e um novo análogo de insulina de a o ultrarrápida, *faster insulin aspart* (Fiasp[®]).

Objetivo foi comparar o impacto de diferentes análogos de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®, Apidra® e Fiasp®) utilizados em perfusão subcutânea contínua de insulina no controlo glicémico de crianças diagnosticadas com diabetes *mellitus* tipo 1.

Métodos: Estudo retrospectivo com 98 doentes com idade igual ou inferior a 10 anos ao diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1, sob tratamento com perfusão subcutânea contínua de insulina, seguidos na consulta externa de Endocrinologia Pediátrica no Hospital de Braga.

Resultados: Os valores de HbA1c obtidos aos 3 meses, 6 meses e 5 anos após colocação de perfusão subcutânea contínua de insulina, não foram estatisticamente diferentes entre grupos ($p=0,396$, $p=0,155$ e $p=0,518$, respetivamente). Os valores de HbA1c aos 12 meses e 2 anos foram significativamente superiores na Humalog® em relação à Fiasp® ($p=0,036$ e $p=0,019$, respetivamente). O valor de HbA1c aos 3 anos foi significativamente superior na Humalog® em relação à Apidra® ($p=0,019$). O tempo de *follow-up* dos doentes com Novorapid® foi significativamente superior ao dos com Apidra® e Fiasp® (respetivamente, $p=0,001$ e $p=0,023$).

Conclusão: As insulinas Novorapid®, Humalog® e Apidra® têm uma eficácia semelhante no controlo glicémico das crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 com perfusão subcutânea contínua de insulina. A insulina Fiasp® poderá ter benefício no controlo glicémico destas crianças, comparativamente à Humalog®. No entanto, é necessário realizar mais estudos, em idade pediátrica, acerca do uso desta insulina em perfusão subcutânea contínua de insulina.

Introduction

Type 1 diabetes (T1DM) is a disease characterized by chronic hyperglycaemia caused by autoimmune destruction of pancreatic β cells and consequent insulin deficiency, and is considered the most common chronic disease in school-aged children.¹

The first-line treatment for T1DM is insulin therapy, which should be initiated at the time of diagnosis, and consists of insulin administration to mimic its physiological secretion, including basal insulin (long-acting) and prandial insulin (short-acting). Insulin therapy aims to achieve good glycaemic control (the general goal is to achieve an HbA1c value of less than 7%) and to prevent macro and microvascular complications of the disease, maintaining the quality of patients lives and ensuring adequate height and weight development.^{2,3}

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as a form of intensive treatment is currently considered the best way to mimic the physiological profile of insulin release. Using short acting insulin allows programming a basal infusion rhythm and a bolus release according to carbohydrate intake and the pre-meal glucose value.³ CSII is effective in improving glycaemic control and in decreasing the risk of severe hypoglycaemia, with the advantage of allowing greater flexibility and freedom in lifestyle, particularly beneficial in cases of children with varying and unpredictable eating patterns.³⁻⁶ The most frequent complications associated with the use of CSII are infection of the infusion site or obstruction of the catheter and, consequently, glycaemic decompensation with hyperglycaemia with ketosis, or even ketoacidosis.

The American Diabetes Association and the International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) treatment recommendations include several short-acting insulin formulae approved for use in paediatric age, namely fast-acting insulin analogues. They are widely recommended for use in CSII and have a 10 to 15 minutes onset, one to three hours peak of action and three to five hours duration. Currently available fast-acting insulin analogues include aspart (Novorapid®), lispro (Humalog®) and glulisine (Apidra®).^{3,7} Humalog® was the first fast-acting insulin analogue to be developed and is available for use in adult and paediatric patients since 1996.⁸ Novorapid® was made available in 1999 and Apidra® became globally available in 2004, and is indicated as treatment in children aged 6 years and over, while the other fast-acting insulin analogues can be started in children under the age of 6.⁸⁻¹⁰ Despite having different chemical properties, the pharmacodynamic profiles of these three insulins do not result in clinically significant differences. Administration is recommended between zero up to 15 minutes before a meal, however, in specific

cases as in young children with unpredictable eating patterns, administration immediately after a meal is possible.⁸

There is also a new ultra-fast-acting insulin analogue, faster insulin aspart (Fiasp®), produced by adding the niacinamide and L-arginine excipients to the Novorapid® insulin, resulting in an increased insulin absorption rate. The peak and duration of action are similar to that of Novorapid®, but the onset of action is even shorter (5 to 10 minutes). Fiasp® was approved by the European Commission in 2017 for use in adults, adolescents and children aged one year or over, after the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles seen in adults were also observed in children and adolescents.^{3,11,12}

Through a retrospective analysis of observational longitudinal data, the present study will compare the insulin analogues mentioned above regarding their efficacy in CSII in children with T1DM. Our aim is to assess whether any one of these provides better glycaemic control compared to the others, through the analysis of HbA1c values at 3, 6 and 12 months, and 2, 3 and 5 years after initiation of CSII.

Methods

Study design and patient selection

This was an observational, analytical and retrospective study regarding all children aged 10 years or younger at T1DM diagnosis, followed or referred for CSII treatment from other hospitals to Hospital de Braga's Outpatient Paediatric Endocrinology Consultation between January 2009 and January 2020, using a CSII system.

To sample selection the following inclusion criteria were used: T1DM diagnosis, age of diagnosis ≤ 10 years and use of CSII. Patients were excluded if they changed their fast-acting insulin analogue, due to lack of records of the insulin analogue used or registry of HbA1c values.

One hundred and six patients under treatment at the Hospital de Braga's Outpatient Paediatric Endocrinology Consultation diagnosed with T1DM and aged 10 years or less at diagnosis were identified. Nine patients were excluded from the study because they did not use a CSII system, seven because they had changed their insulin analogue during the use of CSII, one because the insulin analogue used was not recorded, and one because the HbA1c value was not recorded during the time of the study. A final sample of 98 patients was obtained.

An additional analysis of the patients who changed their insulin analogue used was included, to compare the glycaemic control of older insulin analogues with the recent Fiasp®. That sample included six patients.

Study variables and data gathering

The patients clinical records were consulted, and clinical information regarding sociodemographic data (birth date and sex), priors regarding their T1DM (age, serum glucose value and HbA1c value at diagnosis, date of CSII initiation, HbA1c value, insulin dosage and fast-acting insulin analogue used at CSII initiation) and follow-up (follow-up time, HbA1c value and daily insulin dose per weight at 3, 6, 12 months, 2, 5 and 10 years after CSII initiation) data were recorded.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the International Business Machine® (IBM) Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) software, version 26. A significance level of 5% was established, with $p < 0.05$ deemed as statistically significant.

The sample was categorized into four groups according to the insulin analogue used. In each group, in order to assess the distribution of continuous variables, the significance of the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests was verified, and the Q-Q plot, the histogram and the asymmetry and kurtosis values were also analysed.^{13,14}

The quantitative variables under study did not have a normal distribution. As such, nonparametric tests were performed. For this same reason, the median (Mdn) was the measure of central tendency analysed and the interquartile range (IQR) was considered as a measure of dispersion. Continuous variables were analysed according to the result of the Kruskal-Wallis test, with calculation of the eta squared (η^2).¹⁵

Categorical variables were expressed as absolute (n) and percentage (%) values and compared using Pearson Chi-square test (χ^2). The effect size was determined using Cramer V coefficient (V), which was considered weak, medium, or strong, respectively for values of 0.06; 0.17 and 0.29; giving 3 degrees of freedom.¹⁶

The Kruskal-Wallis test was used to perform multiple comparisons on continuous variables, with significance values adjusted by the Bonferroni correction.

To compare the glycaemic control of patients before and after switching from older insulin analogues to Fiasp®, a paired samples t test (t) was used.

Ethical considerations

This study was approved by the Ethics Committee for Research in Life and Health Sciences of the University of Minho and by the Hospital de Braga Ethics Committee.

The patients anonymity and confidentiality were safeguarded with an identification code assigned to the file number of each patient. The information collected does not allow the identification of patients.

Results

Descriptive characterization of the study population is described in Table 1.

Patients selected were divided into 4 groups and compared according to the insulin used. Thus, group 1 corresponds to patients using Novorapid®, group 2 corresponds to Humalog®, group 3 corresponds to Apidra® and group 4 corresponds to Fiasp®. The comparison of the quantitative variables under study for each of these groups is summarized in Table 2.

Table 1. Type 2 Diabetes remitters and non-remitters' characteristics

	n (%)
Sex (female)	52 (53.1%)
Novorapid®	50 (51.0%)
Humalog®	12 (12.2%)
Apidra®	25 (25.5%)
Fiasp®	11 (11.2%)
	Mdn (IQR)
Follow-up time (years) n=98	68 (45)
Glucose at T1DM diagnosis (mg/dL) n=95	479 (205)
HbA1c at T1DM diagnosis (%) n=89	11.0 (2.8)
HbA1c at CSII initiation (%) n=94	8.1 (1.4)
HbA1c 3 months after CSII initiation (%) n=89	7.7 (1.2)
HbA1c 6 months after CSII initiation (%) n=88	7.5 (1.3)
HbA1c 12 months after CSII initiation (%) n=76	7.6 (1.1)
HbA1c 2 years after CSII initiation (%) n=65	7.8 (1.0)
HbA1c 3 years after CSII initiation (%) n=43	7.5 (1.3)
HbA1c 5 years after CSII initiation (%) n=22	8.0 (1.1)
Insulin dosage at CSII initiation (U/kg/day) n=84	0.70 (0.37)
Insulin 3 months after CSII initiation (U/kg/day) n=83	0.71 (0.30)
Insulin 6 months after CSII initiation (U/kg/day) n=87	0.75 (0.23)
Insulin 12 months after CSII initiation (U/kg/day) n=77	0.80 (0.22)
Insulin 2 years after CSII initiation (U/kg/day) n=60	0.84 (0.21)
Insulin 3 years after CSII initiation (U/kg/day) n=43	0.86 (0.22)
Insulin 5 years after CSII initiation (U/kg/day) n=22	0.81 (0.19)
Follow-up time (years) n=98	4.8 (5.0)

Mdn - median; IQR - interquartile range; HbA1c - glycated haemoglobin; CSII - continuous subcutaneous insulin infusion; T1DM - type 1 diabetes mellitus

Regarding the sex of the patients, there were no statistically significant differences between the groups ($\chi^2(3)=0.084$; $p=1.000$; $V=0.029$), with females comprising 54% of patients using Novorapid® (n=27), 50% using Humalog® (n=6), 52% using Apidra® (n=13) and 54.5% using Fiasp® (n=6). Regarding age at T1DM diagnosis ($p=0.325$), blood glucose at diagnosis ($p=0.218$), HbA1c value at diagnosis ($p=0.106$) and HbA1c value at the date of CSII initiation ($p=0.897$), no statistically significant differences were observed between the four groups. There were also no statistically significant differences between the HbA1c values obtained 3 months ($p=0.396$) and 6 months ($p=0.155$) after CSII initiation. Regarding the value of HbA1c 5 years after CSII initiation, there were also no significant differences between groups ($p=0.518$), however it was not possible to obtain Mdn or IQR in groups 2, 3 and 4 as in group 2 and 3 there was only one case registered (n=1) and group 4 does not have a 5 year follow-up time yet. Regarding the daily insulin dose, there were no statistically significant differences in any of the moments under study, namely at CSII initiation date ($p=0.050$), after 3 months ($p=0.095$), 6 months ($p=0.066$), 12 months ($p=0.955$), 2 years ($p=0.267$), 3 years ($p=0.059$), and 5 years ($p=0.341$).

The HbA1c values obtained 12 months ($p=0.036$; $\eta^2=0.05$) and 2 years ($p=0.019$; $\eta^2=0.08$) after CSII initiation were significantly higher in patients using Humalog® than those who used Fiasp®, with no statistically significant differences between the other groups. At 3 years, the HbA1c value of patients using Humalog®

Table 2. Comparison of the variables under study by type of insulin analogue used.

	Group 1 Novorapid® (n=50) Mdn (IQR)	Group 2 Humalog® (n=12) Mdn (IQR)	Group 3 Apidra® (n=25) Mdn (IQR)	Group 4† Fiasp® (n=11) Mdn (IQR)	<i>p</i>	<i>H</i>	η^2
Age at diagnosis (months) n=98	66. (45)	86 (44)	83 (45)	71 (75)	0.325	3.469	0.02
Glucose at diagnosis (mg/dL) n=95	472 (221)	504 (114)	560 (254)	538 (254)	0.218	4.435	0.01
HbA1c at diagnosis (%) n=89	10.4 (2.7)	12.1 (2.2)	11.3 (2.4)	10.1 (2.2)	0.106	6.124	0.01
HbA1c initiation (%) n=94	8.1 (1.1)	8.2 (0.9)	7.85 (2.0)	8.35 (2.7)	0.897	0.599	0.05
HbA1c 3 months (%) n=89	7.6 (0.8)	8.1 (1.9)	7.6 (1.3)	8.1 (2.7)	0.396	2.971	0.02
HbA1c 6 months (%) n=88	7.5 (0.9)	7.9 (1.5)	8.0 (1.5)	6.9 (0.7)	0.155	5.242	0.00
HbA1c 12 months (%) n=76	7.45 (1.0)	8.35 (1.7)	7.85 (1.5)	7.05 (1.2)	0.036*	8.567	0.05
HbA1c 2 years (%) n=65	7.8 (0.8)	8.65 (1.8)	7.9 (1.6)	6.9 (1.5)	0.019*	9.988	0.08
HbA1c 3 years (%) n=43	7.5 (1.3)	9.8 (-)	7.2 (1.2)	7.15 (-)	0.019*	9.942	0.13
HbA1c 5 years (%) n=22	7.9 (1.1)	-	-	-	0.518	2.273	0.15
Insulin initiation (U/kg/day) n=84	0.77 (0.30)	0.90 (0.70)	0.58 (0.38)	0.62 (0.28)	0.050	7.814	0.04
Insulin 3 months (U/kg/day) n=83	0.78 (0.29)	0.86 (0.34)	0.64 (0.44)	0.67 (0.22)	0.095	6.365	0.02
Insulin 6 months (U/kg/day) n=87	0.77 (0.21)	0.84 (0.35)	0.70 (0.31)	0.70 (0.28)	0.066	7.185	0.03
Insulin 12 months (U/kg/day) n=77	0.80 (0.21)	0.80 (0.39)	0.80 (0.37)	0.82 (0.18)	0.955	0.326	0.06
Insulin 2 years (U/kg/day) n=60	0.83 (0.17)	0.90 (-)	0.84 (0.31)	0.70 (0.33)	0.267	3.953	0.02
Insulin 3 years (U/kg/day) n=43	0.84 (0.20)	0.90 (-)	0.95 (0.45)	0.69 (-)	0.059	7.456	0.06
Insulin 5 years (U/kg/day) n=22	0.80 (0.18)	-	-	-	0.341	3.350	0.09
Follow-up time (years) n=98	6.7 (3.7)	3.75 (6.4)	2.7 (4.4)	1.33 (6.6)	0.001*	22.977	0.19

† The number of patients in Fiasp® follow-up time points was: 2 patients at 3 years follow-up, 4 patients at 2 years follow-up and 6 patients at 12 months follow-up.

* $p < 0.05$; *H* – Kruskal-Wallis test value; η^2 – eta squared; Mdn – median; IQR – interquartile range; HbA1c – glycated haemoglobin.

alog® was significantly higher than that of patients using Apidra® ($p=0.019$; $\eta^2=0.13$), with no statistically significant differences between the remaining groups. The follow-up time for patients using Novorapid® was significantly longer than those using Apidra®

and Fiasp® ($p=0.001$; $\eta^2=0.19$). The detailed results of the multiple comparisons between groups, for the variables analysed, are described in Table 3.

Table 3. Multiple comparisons between groups for variables where statistically significant differences were observed.

	HbA1c 12 months Adjusted Sig. †	HbA1c 2 years Adjusted Sig. †	HbA1c 3 years Adjusted Sig. †	Follow-up (years) Adjusted Sig. †
Apidra – Fiasp	0.314	0.256	1.000	1.000
Apidra – Humalog	0.778	0.476	0.016*	1.000
Fiasp – Humalog	0.032*	0.012*	0.116	1.000
Apidra – Novorapid	1.000	1.000	0.782	0.001*
Fiasp – Novorapid	0.748	0.363	1.000	0.023*
Humalog – Novorapid	0.184	0.131	0.103	0.062

† Significance values adjusted using Bonferroni correction for multiple comparison.

* $p < 0.05$; HbA1c – glycated haemoglobin

Table 4. Comparative analysis of variations in glycated haemoglobin in patients that transitioned from an older insulin analogue to Fiasp®.

	HbA1c	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>d</i>	<i>n</i>
Before Fiasp® vs 3 months after Fiasp®	7.97 vs 7.7	0.650	0.529	0.244	3
Before Fiasp® vs 6 months after Fiasp®	7.93 vs 7.78	0.691	0.438	0.190	4
Before Fiasp® vs 12 months after Fiasp®	8.08 vs 7.76	0.407	0.926	0.374	5

t – paired samples *t* test result; *d* – Cohen's *d*; *n* – number of cases

Discussion

In the present study, the results obtained regarding the efficacy of the rapid-acting insulin analogues Novorapid[®], Humalog[®], Apidra[®] and Fiasp[®] in the glycaemic control of children with T1DM and CSII were similar. However, there was a trend towards worse glycaemic control with Humalog[®] insulin, with some HbA1c values statistically higher than with the other insulins. Fiasp[®] has been shown to have a possible positive association in the glycaemic control of these children, with HbA1c values tending to be lower (and some statistically lower), with lower doses of insulin, although no statistically significant differences were observed for this variable.

When compared to Fiasp[®], Humalog[®] obtained significantly higher HbA1c values both at 12 months and at 2 years after CSII initiation. No statistically significant difference was observed at 3 years. This result can be explained by the small number of cases registered in both groups in the period in question. It was not possible to make a comparison at 5 years, since Fiasp[®] has only been in use since 2017.¹¹ The Humalog[®] insulin group obtained statistically higher HbA1c values at 3 years than the Apidra[®] insulin group. This result differs from the one obtained in a 2009 review, which compares Apidra[®] with the other fast acting insulin analogues, where no statistically significant differences were observed between these two insulins in glycaemic control.¹⁷ However, this result may be explained by the fact that there are few cases to compare.

When comparing Novorapid[®] and Humalog[®], no statistically significant differences were found in any of the studied variables. This is in line with an open-label, prospective study, comparing 2 groups of children and adolescents aged 4 to 18 years, assigned to receive either Novorapid[®] or Humalog[®], in which no statistically significant differences were observed, particularly in the HbA1c values, among children who used these insulins.¹⁸ The absence of statistically significant differences in the follow-up time of these patients is supported by the fact that both Humalog[®] and Novorapid[®] were introduced to the market at approximately the same time, in 1996 and 1999 respectively, and both can be started in children at preschool age (<6 years).^{8,9}

There were no statistically significant differences between the glycaemic control of children using Novorapid[®] and Fiasp[®]. This result is consistent with what is described in the literature, as we can find in a review published in 2019, where non-inferiority of Fiasp[®] over Novorapid[®] in terms of change from baseline in HbA1c was confirmed but superiority of Fiasp[®] over Novorapid[®] in terms of HbA1c reduction was not confirmed.¹⁹ Nevertheless, a randomized, multicentre, treat-to-target, phase 3 trial, published in 2018, showed that the estimated odds of achieving HbA1c targets with Fiasp[®] were not significantly different from those with Novorapid[®], but the estimated treatment difference of changes from baseline in HbA1c levels significantly favoured Fiasp[®].²⁰ Another randomized, double-blind, parallel-group, actively controlled trial, showed similar results, with a better glycaemic control observed with Fiasp[®] when compared Novorapid[®], however, these observations were not statistically significant.²¹ Statistically significant differences were found regarding the follow-up time of these children, which in Novorapid[®] was significantly higher. This can be explained by the fact that Novorapid[®] has been available for use in paediatric age since 1996, while Fiasp[®] insulin is a recent formulation, available only since 2017.^{9,11}

Apidra[®] and Novorapid[®] showed no statistically significant differences in the glycaemic control of patients. As in our study, a prospective, open-label, randomized controlled trial, designed to show the superiority of Apidra[®] over Humalog[®] and Novorapid[®]

failed its main objective, reporting that there were no statistically significant differences between them.²² Kamal and Bain, upon reviewing the literature, also expressed the opinion of the similar glycaemic control of Apidra[®] when compared with other insulins, namely Novorapid[®].²³ However, the follow-up time of children using Novorapid[®] was significantly longer, which may be explained by the fact that this insulin can be started from 2 years of age, in contrast to Apidra[®], which is indicated in children over the age of 6.^{8,10} Thus, in children with an earlier diagnosis (<6 years), Novorapid[®] will be introduced preferentially, and consequently these children will have a longer follow-up time.

Among the groups of children using Apidra[®] and Fiasp[®], no statistically significant differences were observed in any variable under study. There are not yet enough studies comparing these two insulins. This result would be expected since fast-acting insulin analogues have similar pharmacological profiles.

Regarding the total daily insulin dose, although no statistically significant differences were observed between the groups, it is noticeable that these values tend to increase over time after the CSII initiation, contrary to what is described in similar studies, which observed a decrease in these values after CSII initiation,⁵ but in this study we did not compare the dose of insulin after CSII initiation with the previous dose used in multiple daily administrations. CSII is described to allow lower doses of insulin to be used, when compared to the multiple daily administrations regimen.³ However, there is still no consensus on the impact of the different insulins used in relation to this variable, with some studies describing no differences between insulins, while others report the need for lower insulin doses with Novorapid[®] and Apidra[®], when compared with Humalog[®].^{18,22,23}

The rapid-acting insulin analogues Novorapid[®], Humalog[®] and Apidra[®] have similar effectiveness in the glycaemic control of children with T1DM. However, this study demonstrated a possible positive association in terms of glycaemic control with the use of Fiasp[®]. These results are in agreement with ISPAD guidelines, which state that ultra-fast-acting insulins aim to mimic the action profile of prandial insulins even more effectively and are able to respond more quickly to the increase in blood glucose after meals. This might make them particularly useful in patients with CSII.³

To better characterize the findings of a possible positive association with Fiasp[®] and glycaemic control, an analysis of glycaemic control of patients that transitioned from older insulin analogues to the newer one, Fiasp[®], was included in this study. Those results did not reveal any statistically significant changes in the glycaemic control at any time point after the insulin analogue change. To this point, the literature is supportive of these findings regarding the similar efficacy of the insulin analogues on glycaemic control.²⁰ However, we did not find any study comparing the glycaemic control of the same patients before and after Fiasp[®] initiation.

For a better interpretation of this study, it is important to consider its limitations. First, as this is a non-randomized, observational study, all results can only be interpreted as associations and never as causality. Second, as this is a retrospective study, the sample size was conditioned by the number of patients previously followed up on Hospital de Braga. Third, considering that the selected cases were categorized into four different groups, with different sample sizes, the conclusions to be drawn from the statistical analysis have limitations. It was also not possible to ensure a lower number of cases omitted in the statistical analysis of some variables, due to the lack of registry of HbA1c values in certain patients. It is essential that, in the future, HbA1c values of patients with T1DM are recorded methodically throughout the follow-up period, in order to allow for a more accu-

rate assessment of glycaemic control. Another important limitation of this study is the short time of clinical use of Fiasp[®], which results in a short follow-up time and a small sample of patients in this group. Finally, it is possible that the statistical differences observed are due to better glycaemic control not only provided for the insulin itself but due to an overall improvement in medical care, for instance, the introduction of continuous or intermittent glucose monitoring; as this data were not available, this is another limitation of the present study.

Conclusion

This study allowed us to conclude that the efficacy of the fast-acting insulin analogues Novorapid[®], Humalog[®] and Apidra[®] in the glycaemic control of children with T1DM with CSII is similar. In this study, the ultra-fast-acting insulin Fiasp[®] revealed an association with better glycaemic control. However, more studies, namely prospective, randomized and with a larger sample size are needed to prove the benefits of using this ultra-fast-acting insulin in paediatric age, to the detriment of the other fast-acting insulins available.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7–19. doi: 10.1111/pedi.12773.

2. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105–14. doi: 10.1111/pedi.12737.
3. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115–35. doi: 10.1111/pedi.12718.
4. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:302–25. doi: 10.1111/pedi.12731.
5. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:876–84. doi: 10.1111/pedi.12731.
6. Churchill JN, Ruppe RL, Smaldone A. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review. *J Pediatr Health Care*. 2009;23:173–9. doi: 10.1016/j.pedhc.2008.07.002.
7. American Diabetes Association. Insulin Basics [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/insulin-other-injectables/insulin-basics>
8. Kaiserman K, Jung H, Benabbad I, Karges B, Polak M, et al. 20 Years of insulin lispro in pediatric type 1 diabetes: a review of available evidence. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:81–94. doi: 10.1111/pedi.12401.
9. European Medicines Agency. NovoRapid [Internet]. [cited 2020 Nov 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/novorapid>
10. European Medicines Agency. Apidra [Internet]. [cited 2020 Nov 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apidra>
11. European Medicines Agency. Fiasp [Internet]. [cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fiasp>
12. Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological Properties of Faster-Acting Insulin Aspart. *Curr Diab Rep*. 2017;17:101. doi: 10.1007/s11892-017-0931-y.
13. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (1). *Restor Dent Endod*. 2012;37:245–8. doi: 10.5395/rde.2012.37.4.245.
14. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38:52–4. doi: 10.5395/rde.2013.38.1.52
15. Tomczak M, Tomczak E. The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. *Trends Sport Sci*. 2014;21:19–25.
16. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restor Dent Endod*. 2017;42:152–5. doi: 10.5395/rde.2017.42.2.152.
17. Helms KL, Kelley KW. Insulin glulisine: an evaluation of its pharmacodynamic properties and clinical application. *Ann Pharmacother*. 2009;43:658–68. doi: 10.1345/aph.1E662.
18. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LM. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:210–5. doi: 10.2337/dc07-1378.
19. Evans M, Ceriello A, Danne T, De Block C, DeVries JH, Lind M, et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2039–47. doi: 10.1111/dom.13798.
20. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1148–55. doi: 10.1177/1932296817730375.
21. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode B. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12:145–51.
22. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:607–14. doi: 10.1089/dia.2010.0224.
23. Kamal AD, Bain SC. Insulin glulisine: efficacy and safety compared with other rapid-acting insulin analogues. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:5–7. doi: 10.1517/14740338.6.1.5.



Artigo Original

Exercício Físico em Adultos com Diabetes Tipo 1: Barreiras, Gestão e Impacto Metabólico



Vitor Sousa ^a, Vera Fernandes ^{b,*}

^aEscola de Medicina da Universidade do Minho, Braga / Universidade do Minho, Braga, Portugal

^bServiço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga / Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-08-26

Accepted/Aceite: 2021-12-01

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adulto;
Controlo Glicémico;
Diabetes Mellitus Tipo 1;
Exercício;
Hemoglobina Glicada;
Inquéritos e Questionários.

Keywords:

Adult;
Diabetes Mellitus, Type;
Exercise;
Glycated Hemoglobin;
Glycemic Control;
Surveys and Questionnaires.

R E S U M O

Introdução: A prática regular de exercício é fundamental na gestão da diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Pretendemos caracterizar a prática de exercício físico em adultos com DM1, avaliar as estratégias terapêuticas adotadas aquando do exercício, bem como identificar as principais barreiras à sua prática.

Métodos: Estudo observacional, transversal e analítico, dos adultos com DM1 seguidos em consulta de Endocrinologia do Hospital de Braga, com consulta entre setembro e novembro de 2018. Consultamos os processos clínicos e aplicamos dois questionários: 1) Avaliação da gestão da diabetes na prática de exercício e 2) *Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes* (BAPAD-1).

Resultados: Dos 95 adultos incluídos, 50,5% eram do sexo masculino e a média de idades era 33,5±9,96 anos. Doze doentes (12,6%) nunca realizavam exercício. Daqueles que o realizam, 79,5% praticava exercício aeróbio. Encontrou-se uma associação entre a prática de exercício anaeróbio/misto e sexo masculino ($p=0,001$), idades mais jovens ($p<0,001$) e menor tempo de evolução da DM1 ($p=0,017$). Doentes do sexo masculino e com escolaridade mais baixa praticavam treinos mais longos ($p=0,013$ e $p=0,028$, respetivamente). Antes do exercício, cerca de metade consumia frequentemente hidratos de carbono e proporção semelhante ajustava a insulina de ação rápida, geralmente diminuindo a dose. Aproximadamente um terço ajustava sempre a insulina basal no dia do exercício. A principal barreira à prática de exercício foi o risco de hipoglicemia, sendo que sexo feminino, escolaridade mais baixa, tratamento com múltiplas doses de insulina e pior controlo metabólico se associavam a mais barreiras.

Conclusão: No nosso estudo, adultos com DM1 são fisicamente ativos, praticam preferencialmente exercício aeróbio e adotam estratégias terapêuticas aquando do exercício de acordo com as recomendações atuais. A hipoglicemia foi o principal fator limitador da prática de exercício, pelo que uma intervenção dirigida a esta problemática poderá contribuir para a promoção de uma vida mais saudável.

Physical Exercise in Adults with Type 1 Diabetes: Barriers, Management and Metabolic Impact

A B S T R A C T

Introduction: The regular practice of exercise is fundamental in the management of type 1 diabetes (T1D). We intend to characterize the practice of physical exercise in adults with T1D, evaluate the therapeutic strategies adopted during exercise, as well as identify the main barriers to its practice.

Methods: An observational, cross-sectional and analytical study of adults with T1D observed at Hospital de Braga endocrinology's consultation between September and November of 2018. Clinical records were consulted and two questionnaires were applied: 1) Evaluation of diabetes management during exercise and 2) *Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes* (BAPAD-1).

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: vera.fernandes20@gmail.com (Vera Fernandes)

Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200054>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Results: Of the 95 adults included, 50.5% were male and the mean age was 33.5±9.96 years. Twelve patients (12.6%) never exercised. Of those who performed, 79.5% practiced aerobic exercise. There was an association between anaerobic/mixed exercise and males ($p=0.001$), younger ages ($p<0.001$) and shorter T1D evolution ($p=0.017$). Male patients and those with lower education levels practiced longer training sessions ($p=0.013$ and $p=0.028$, respectively). Before exercise, about half of them frequently consumed carbohydrates and a similar proportion adjusted their fast-acting insulin, usually decreasing the dose. Approximately one third always adjusted basal insulin on the day of exercise. The main barrier was the risk of hypoglycemia, and female gender, lower education level, multiple daily injection therapy and poorer metabolic control were associated with more barriers.

Conclusion: Our study showed that adults with T1D are physically active, prefer to practice aerobic exercise and adopt strategies according to current recommendations. Hypoglycemia was the main limiting factor in the practice of exercise, so an intervention aimed at this problem can contribute to the promotion of a healthier life.

Introdução

Dados de 2019 da International Diabetes Federation (IDF) apontam para que, em todo o mundo, cerca de 463 milhões de pessoas adultas tenham alguma forma de diabetes e que este valor subirá para 700 milhões em 2045.¹ Estima-se ainda, que haja mais de 1,1 milhões de crianças e jovens com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).¹ Em Portugal, segundo os últimos dados do Observatório Nacional da Diabetes em 2018, a prevalência estimada da diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos foi de 13,6%, não existindo de momento um registo nacional atualizado dos doentes com DM1. Não obstante, é consensual que a sua incidência tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sendo as causas provavelmente multifatoriais e não completamente conhecidas.²

A capacitação do doente com DM1 assume um papel primordial na abordagem desta patologia, sendo fulcral para uma intervenção de sucesso. Esta capacitação contribui para a redução da hemoglobina glicada (HbA1c), redução das complicações, diminuição do peso corporal, aumento da qualidade de vida e diminuição da mortalidade a longo prazo.³ Apesar dos inúmeros avanços tecnológicos que melhoraram drasticamente a qualidade de vida dos doentes com diabetes, a gestão da mesma é ainda bastante desafiante.⁴ Tal ocorre, não só porque é crucial ter em conta variáveis que continuamente condicionam o controlo glicémico (alimentação, exercício físico, ajuste terapêutico da insulina...) mas também a questão motivacional, muitas vezes menosprezada. Esta é fundamental para o constante planeamento das rotinas diárias dos doentes com DM1 com o intuito de uma melhor antecipação dos seus valores glicémicos.

Apesar de existirem estudos que não encontraram efeito benéfico do exercício físico na HbA1c,⁵⁻⁶ estudos recentes com um tamanho amostral bastante superior demonstraram que ser fisicamente ativo está associado a um melhor controlo glicémico, sem um aumento significativo dos efeitos adversos (hipoglicemia severa e cetoacidose diabética).⁷⁻⁸ Adicionalmente, existe consenso na literatura científica atual sobre os benefícios do exercício físico na melhoria do peso corporal, do perfil lipídico, na sensibilidade à insulina, na autoconfiança, no bem-estar social e na otimização a longo prazo do risco cardiovascular.⁶⁻⁸ Os dois últimos pontos são fundamentais dado que estes indivíduos são mais propensos a desenvolver sintomas depressivos e a principal causa de morbimortalidade nestes doentes é a doença cardiovascular.⁹⁻¹¹

Desta forma, a prática regular de exercício físico é universalmente aceite e geralmente recomendada.¹² Apesar destas recomendações, a maioria dos adultos com DM1 pratica menos frequentemente atividade física do que adultos sem diabetes.¹²⁻¹⁴ As razões aparentam ser multifatoriais e a principal barreira à prática de exercício físico nos adultos com DM1 parece ser o medo de hipoglicemias severas aliado a uma falta de conhecimentos na

gestão do controlo glicémico durante e após o exercício.¹⁵⁻¹⁹

Verifica-se uma escassez assinalável de investigação no que diz respeito à prática de exercício físico em adultos com DM1. Identificando os fatores que afetam a incorporação da atividade física no quotidiano, poder-se-ão delinear potenciais alvos de intervenção. Assim, os objetivos deste estudo foram:

1. Caracterizar a prática de exercício e estudar a sua associação com variáveis sociodemográficas, índice de massa corporal (IMC), duração, tratamento e controlo da DM1;
2. Avaliar as estratégias terapêuticas implementadas antes, durante e após o exercício;
3. Identificar possíveis barreiras à prática de exercício.

Métodos

Realizamos um estudo observacional, transversal e analítico de todos os adultos com DM1 seguidos em Consulta Externa de Endocrinologia do Hospital de Braga, com consulta realizada entre 26 de setembro e 29 de novembro de 2018, que aceitaram participar no estudo.

Incluimos adultos com diagnóstico de DM1, com marcha autónoma (assegurando capacidade física para a prática de exercício físico) e capazes de ler e escrever na língua portuguesa. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de DM1 há menos de 3 meses, idade inferior a 18 ou superior a 55 anos, doentes invisíveis e preenchimento incorreto ou incapacidade de autopreenchimento dos questionários. Dos 101 doentes que reuniram os critérios de inclusão, 4 doentes recusaram participar no estudo e 2 doentes não compareceram à respetiva consulta. Por conseguinte, a amostra final foi constituída por 95 doentes, tratando-se de uma amostra de conveniência.

Atendendo aos objetivos propostos, avaliamos variáveis sociodemográficas (idade, sexo e escolaridade), antropométricas (peso e altura), controlo metabólico (última HbA1c, sendo incluída se realizada nos últimos 3 meses), duração e tipo de tratamento da DM1 e utilizamos dois questionários escritos. Estes questionários foram usados com a finalidade de caracterizar o exercício físico realizado, avaliar a gestão terapêutica na prática de exercício, tal como identificar as barreiras à sua realização. Um deles foi baseado no estudo de Ester Pereira *et al* (2015)²⁰ e avalia a preparação e a gestão que os doentes com DM1 fazem na prática de exercício, focando estratégias como alterações na insulino terapia e consumo de Hidratos de Carbono (HC) antes, durante e após o exercício. O segundo questionário usado, o *Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes* (BAPAD-1), é um questionário de autopreenchimento em que os participantes indicam a probabilidade de cada um dos onze itens da escala os impedir de praticar exercício físico regular nos 6 meses seguintes, sendo as respostas dadas segundo uma escala tipo Likert (1=extremamente improvável a

7=extremamente provável). Além de permitir identificar a principal barreira (item com pontuação mais elevada), scores totais mais elevados no BAPAD-1 indicam um maior número de barreiras à prática de exercício físico.¹⁵⁻¹⁹

Recolhemos também informação relativa ao tipo, à frequência e à duração do exercício. O tipo de exercício foi classificado em aeróbio, anaeróbio ou misto (exercício físico com alternância entre recrutamento aeróbio e recrutamento anaeróbio). Na análise inferencial, optou-se por agrupar exercício anaeróbio com misto, dado que uma pequena porção dos doentes praticavam estes tipos de exercício individualmente e atendendo a que têm repercussões na glicemia claramente distintas do exercício aeróbio.¹³

A frequência do exercício foi avaliada em número de vezes de prática por semana (0,1,2,3,4 ou pelo menos 5). Para análise da associação entre a frequência de exercício e as barreiras ao mesmo, optou-se por dividir a frequência de exercício em dois grupos atendendo ao baixo número de casos por grupo inicialmente avaliado e escolheu-se o ponto de corte de acordo com a distribuição da amostra (menos de 3 *versus* pelo menos 3 vezes por semana).

Este estudo recebeu aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga e da Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde da Universidade do Minho (Anexo 1 e 2). O presente estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia.

Aplicamos os questionários após explicação do estudo aos doentes e assinatura do consentimento informado, e recolhemos os dados clínicos com recurso ao processo clínico eletrónico de cada doente.

Utilizamos o programa Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS, versão 25.0) para a análise dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas na forma de frequência absoluta (n) e relativa (%). Para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas procedemos à análise dos histogramas e *Q-Q plots*, à aplicação dos testes de Kolmogorov-Smirnoff e Shapiro-Wilk e à análise da assimetria e curtose com o cálculo do *z-score* respetivo. Assumimos uma distribuição não normal para o IMC e HbA1c e a normalidade para as restantes variáveis quantitativas.²¹ No estudo da associação entre duas variáveis categóricas recorremos ao teste do Qui-Quadrado (χ^2) ou ao teste exato de Fisher. Para comparar dois grupos da variável independente em relação a variáveis quantitativas aplicamos os testes *t-student* para amostras independentes (t) ou o teste de Mann-Whitney (U). Para comparar três ou mais grupos da variável independente em relação a variáveis quantitativas utilizamos a *oneway ANOVA* (F) ou teste de Kruskal-Wallis (H). No caso da *ANOVA* perante diferenças estatisticamente significativas utilizamos o teste *post-hoc* Tukey para identificar as diferenças entre os grupos. Para os testes paramétricos (*t-student* e *ANOVA*) testamos a homogeneidade das variâncias através do teste de Levene. Para analisar a associação entre duas variáveis quantitativas utilizamos o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) e o coeficiente de correlação de Spearman (*rs*). Consideramos haver significância estatística para valores de *p* < 0,05.

Resultados

A amostra total foi constituída por 95 adultos com DM1, dos quais 48 (50,5%) eram do sexo masculino. Trinta e nove doentes (42,9%) completaram o ensino superior e 29 (31,9%) o ensino secundário. A média [\pm desvio-padrão (DP)] de idades foi de 33,5 \pm 9,96 anos. A mediana (amplitude interquartil [AIQ]) do IMC foi de 23,5 (21,5 – 25,7) kg/m², sendo que 61 (64,9%) eram normoponderais, 25 (26,6%) tinham excesso de peso e 6 (6,38%) obesidade (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da população e da prática de exercício físico.

Variável	n (%) média \pm DP/Med. (AIQ)
Variáveis sociodemográficas	
Sexo	
Masculino	48 (50,5)
Feminino	47 (49,5)
Total	95 (100)
Escolaridade	
Ensino básico	23 (25,3)
Ensino secundário	29 (31,9)
Ensino superior	39 (42,9)
Total	91(100)
Idade (anos) (média \pm DP)	33,5 \pm 9,96
Variáveis antropométricas	
IMC	
Baixo peso	2 (2,13)
Peso normal	61 (64,9)
Excesso de peso	25 (26,6)
Obesidade	6 (6,38)
Total	94 (100)
IMC (kg/m ²) [Med. (AIQ)]	23,5 (21,5 – 25,7)
Diabetes mellitus tipo 1	
Terapêutica atual	
PSCI	20 (21,1)
MDI	75 (78,9)
Total	95 (100)
Equipamento adicional no tratamento da DM1	
Não	18 (19,8)
Sistema de monitorização <i>Flash (Freestyle Libre®)</i>	49 (53,8)
Sistema de monitorização contínua da glicose (MCG)	0
Calculador de bólus (<i>Accu Check® Aviva Expert</i>)	9 (9,89)
Sistema de monitorização <i>Flash</i> + Calculador de bólus	15 (16,5)
Total	91(100)
Evolução DM1 (anos) (média \pm DP)	14,2 \pm 9,11
HbA1c (%) [Med. (AIQ)]	7,50 (6,80 – 8,30)
Exercício físico	
Frequência de exercício (dias/semana)	
0	12 (12,6)
1	15 (15,8)
2	33 (34,7)
3	13 (13,7)
4	7 (7,37)
\geq 5	15 (15,8)
Total	95 (100)
Tipo de exercício	
Aeróbio	66 (79,5)
Anaeróbio	5 (6,02)
Misto	12 (14,5)
Total	83 (100)
Duração média do treino (minutos)	
0 - 30	17 (20,5)
31 - 60	48 (57,8)
> 60	18 (21,7)
Total	83 (100)

Resultados apresentados sob a forma de n(%), a não ser que especificado. DP: desvio padrão; Med.: mediana; AIQ: amplitude interquartil; IMC: índice de massa corporal; PSCI: perfusão subcutânea contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; DM1: diabetes mellitus Tipo 1; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Diabetes Mellitus

Relativamente à terapêutica dirigida à diabetes, 75 doentes (78,9%) usavam múltiplas doses de insulina (MDI) enquanto 20 doentes (21,1%) usavam sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI). Questionados se utilizavam algum equipamen-

to adicional no tratamento e monitorização da diabetes, 18 doentes (19,8%) não usavam nenhum destes equipamentos. O sistema de monitorização *Flash (Freestyle Libre®)* era usado por 49 doentes (53,8%) e 15 doentes (16,5%) usavam em simultâneo o calculador de bôlus (*Accu-Chek® Aviva Expert*) e o *Freestyle Libre®*.

A média de duração da doença foi de 14,2±9,11 anos, com um mínimo de 4 meses e um máximo de 41 anos. A mediana da HbA1c foi de 7,50 (6,80 – 8,30) % (*Tabela 1*).

Exercício Físico

Quando abordados sobre a prática de exercício físico, 87,4% faziam-no com periodicidade mínima de uma vez por semana e mais de 70,0% pelo menos 2 vezes por semana (*Tabela 1*).

Tipo de Exercício

A grande maioria dos doentes praticava exercício aeróbio (79,5%) (*Tabela 1*) e destes, a maioria era do sexo feminino (60,6%), enquanto que apenas 11,8% eram desse sexo no grupo de doentes que praticava exercício anaeróbio ou misto ($p=0,001$). De salientar também que o grupo de doentes que praticava exercício anaeróbio ou misto apresentava uma idade significativamente inferior relativamente ao grupo que praticava exercício aeróbio (26,5 vs 35,4 anos, $p < 0,001$) (*Tabela 2*).

Encontramos também diferenças estatisticamente significativas na duração da doença entre o tipo de exercício realizado, sendo que exercício aeróbio era praticado por doentes com maior duração de doença (15,1 vs 9,10 anos, $p = 0,017$) (*Tabela 2*).

Tabela 2. Associação entre o tipo de exercício e variáveis sociodemográficas; índice de massa corporal (IMC); duração e tratamento e controlo da DM1.

Variável	Aeróbio	Outro (anaeróbio/misto)	p-value
Sexo			
Masculino	26 (39,4)	15 (88,2)	,001 (χ^2)
Feminino	40 (60,6)	2 (11,8)	
Total	66 (100)	17 (100)	
Idade (anos) (média±DP)	35,4 ± 10,2	26,5 ± 6,87	<,001 (<i>t</i>)
IMC [mediana(AIQ)]	23,8 (21,6 – 26,1)	23,1 (21,2 – 25,2)	,62 (<i>U</i>)
IMC (grupos)			
Baixo peso	1 (1,54)	0 (0,00)	,59*
Peso normal	40 (61,5)	13 (76,5)	
Excesso de peso	21 (32,3)	3 (17,6)	
Obesidade	3 (4,62)	1 (5,88)	
Total	65 (100)	17 (100)	
Escolaridade			
Ensino básico	16 (25,4)	3 (18,8)	,39*
Ensino secundário	16 (25,4)	7 (43,8)	
Ensino superior	31 (49,2)	6 (37,5)	
Total	63(100)	16 (100)	
Duração DM1 (anos) (média±DP)	15,1 ± 9,29	9,10 ± 7,47	,017 (<i>t</i>)
Tratamento DM1			
PSCI	14 (21,2)	2 (11,8)	,50*
MDI	52 (78,8)	15 (88,2)	
Total	66 (100)	17 (100)	
HbA1c (%) [mediana (AIQ)]	7,45 (6,70 – 8,23)	6,90 (6,50 – 8,45)	,34 (<i>U</i>)

Resultados apresentados na forma de n (%), a não ser que especificado. DP: desvio padrão; AIQ: amplitude interquartil; IMC: índice de massa corporal; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; PSCI: perfusão subcutânea contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; HbA1c: hemoglobina glicosilada; χ^2 - teste qui-quadrado; *t* - teste t-student para amostras independentes; *U* - teste de Mann-Whitney;

* - Teste exato de Fisher.

Duração do Exercício

Quarenta e oito doentes (57,8%) realizavam treinos com uma duração entre 31 a 60 minutos, 18 doentes (21,7%) com uma duração superior a 60 minutos e 17 doentes (20,5%) com uma duração inferior ou igual a 30 minutos (*Tabela 1*).

Os indivíduos do sexo masculino realizavam treinos mais longos comparativamente aos do sexo feminino (≤ 30 min: 29,4% vs 31-60: 45,8% vs > 60 min: 77,8%, $p = 0,013$). Verificou-se ainda que os treinos mais longos (> 60 min) eram realizados, sobretudo, por doentes com escolaridade inferior (prevalência de doentes com ensino básico ou secundário no grupo com treinos ≤ 30 min: 46,7%, 31-60 min: 43,5%, > 60 min: 83,3%; $p = 0,028$) (*Tabela 3*).

Frequência do Exercício

Verificamos que a proporção de doentes com excesso de peso ou obesidade foi significativamente superior no grupo de doentes que praticava exercício menos de três vezes por semana (*versus* pelo me-

nos 3 vezes por semana: 41,7% vs 17,6%, respetivamente, $p = 0,048$). Não encontramos outras associações estatisticamente significativas entre a frequência de exercício e as variáveis estudadas (sexo, idade, escolaridade, tipo de tratamento, duração e controlo da DM1).

Exercício e Gestão da Doença

No que concerne à ingestão de HC antes da prática de exercício físico, 46 doentes (49%) afirmaram fazê-lo sempre/muitas vezes, 28 doentes (29,8%) algumas vezes e 20 doentes (21,3%) nunca/raramente. Durante a prática de exercício físico, 67 doentes (71,3%) afirmaram nunca/raramente consumirem HC. Após o exercício, 35 doentes (37,3%) afirmaram consumir HC sempre/muitas vezes, 35 doentes (37,2%) algumas vezes e 24 doentes (25,5%) nunca/raramente (*Tabela 4*).

Quanto às alterações na insulino terapia, 52 doentes (55,3%) afirmaram não realizar alterações na insulina basal e os que alteravam faziam-no, geralmente, no dia do exercício físico (59,5%), recorrendo à diminuição da quantidade de insulina (97,6%). A

Tabela 3. Associação entre a duração do exercício físico e variáveis sociodemográficas; índice de massa corporal; duração e tratamento e controlo da DM1.

Variável	≤30 min.	31-60 min.	>60 min.	p-value
Sexo				
Masculino	5 (29,4)	22 (45,8)	14 (77,8)	,013 (χ^2)
Feminino	12 (70,6)	26 (54,2)	4 (22,2)	
Total	17 (100)	48 (100)	18 (100)	
Idade (anos) (média ±DP)	35,7 ± 8,87	32,7 ± 9,97	33,7 ± 12,1	,59 (F)
IMC [mediana (AIQ)]	24,0 (21,2 – 26,5)	23,5 (20,8 – 26,6)	23,8 (22,3 – 25,0)	,92 (H)
IMC (grupos)				
Baixo peso	0 (0,00)	1 (2,13)	0 (0,00)	,82*
Peso normal	10 (58,8)	31 (66,0)	12 (66,7)	
Excesso de peso	5 (29,4)	13 (27,7)	6 (33,3)	
Obesidade	2 (11,8)	2 (4,26)	0 (0,00)	
Total	17 (100)	47 (100)	18 (100)	
Escolaridade				
Ensino básico	4 (26,7)	7 (15,2)	8 (44,4)	,028*
Ensino secundário	3 (20,0)	13 (28,3)	7 (38,9)	
Ensino superior	8 (53,3)	26 (56,5)	3 (16,7)	
Total	15 (100)	46 (100)	18 (100)	
Duração DM1 (anos) (média±DP)	12,1 ± 8,74	14,2 ± 9,49	14,5 ± 9,27	,68 (F)
Tratamento DM1				
PSCI	2 (11,8)	13 (27,1)	1 (5,56)	,11*
MDI	15 (88,2)	35 (72,9)	17 (94,4)	
Total	17 (100)	48 (100)	18 (100)	
HbA1c (%) [mediana (AIQ)]	7,70 (6,75 – 8,25)	7,15 (6,43 – 8,25)	7,20 (6,90 – 8,43)	,49 (H)

Resultados apresentados na forma de n (%) a não ser que especificado. Min.: minutos; DP: desvio padrão; AIQ: amplitude interquartil; IMC: índice de massa corporal; DM1: diabetes mellitus tipo 1; PSCI: perfusão subcutânea contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; HbA1c: hemoglobina glicosilada. χ^2 - teste qui-quadrado; F - teste oneway ANOVA; H - teste Kruskal-Wallis;

* - Teste exato de Fisher.

Tabela 4. Gestão da diabetes na prática de exercício físico.

Variável	n (%)
Consumo de HC antes do exercício	
Nunca	11 (11,7)
Raramente	9 (9,57)
Algumas vezes	28 (29,8)
Muitas vezes	20 (21,3)
Sempre	26 (27,7)
Total	94 (100)
Consumo de HC durante o exercício	
Nunca	36 (38,3)
Raramente	31 (33,0)
Algumas vezes	20 (21,3)
Muitas vezes	4 (4,26)
Sempre	3 (3,19)
Total	94 (100)
Consumo de HC após o exercício	
Nunca	11 (11,7)
Raramente	13 (13,8)
Algumas vezes	35 (37,2)
Muitas vezes	20 (21,3)
Sempre	15 (16,0)
Total	94 (100)
Ajuste na insulina basal / insulina de ação lenta	
- Não	52 (55,3)
- Algumas vezes	10 (10,6)
- Sim	32 (34,0)
- Total	94 (100)
Quando realiza alteração na insulina basal?	
- No dia anterior ao exercício físico	3 (7,14)
- No dia do exercício físico	25 (59,5)
- Na noite após o exercício físico	8 (19,1)
- No dia após o exercício físico	1 (2,38)
- Outro (caso ajuste em diferentes momentos)	5 (11,9)
- Total	42 (100)
Como faz o ajuste da insulina basal?	
- Diminui a quantidade de insulina	40 (97,6)
- Aumenta a quantidade de insulina	1 (2,44)
- Total	41 (100)
Qual é a percentagem de redução?	
- 5 - 10%	23 (59,0)
- 11 - 20%	6 (15,4)
- 21 - 30%	5 (12,8)
- 31 - 50%	4 (10,3)
- > 50%	1 (2,56)
- Total	39 (100)

HC: hidratos de carbono.

Tabela 4. (continuação)

Variável	n (%)
Ajuste na insulina de ação rápida antes do exercício	
Nunca	14 (15,2)
Raramente	9 (9,78)
Algumas vezes	25 (27,2)
Muitas vezes	16 (17,4)
Sempre	28 (30,4)
Total	92 (100)
Ajuste na insulina de ação rápida depois do exercício	
Nunca	25 (26,9)
Raramente	17 (18,3)
Algumas vezes	20 (21,5)
Muitas vezes	18 (19,4)
Sempre	13 (14,0)
Total	93 (100)
Como realiza o ajuste (insulina rápida depois do exercício)	
Diminui a quantidade de insulina	60 (95,2)
Aumenta a quantidade de insulina	3 (4,76)
Total	63 (100)
No local do exercício físico é habitual existir açúcar e/ou lanches?	
Nunca	18 (19,6)
Raramente	4 (4,35)
Algumas vezes	9 (9,78)
Muitas vezes	8 (8,70)
Sempre	53 (57,6)
Total	92 (100)
No local do exercício físico é habitual existir glucagon para administração intramuscular?	
Nunca	72 (78,3)
Raramente	7 (7,61)
Algumas vezes	4 (4,35)
Muitas vezes	2 (2,17)
Sempre	7 (7,61)
Total	92 (100)
Sente-se informado(a) sobre os cuidados que deve ter quando pratica exercício físico?	
Não	3 (3,16)
Sim	92 (96,8)
Total	95 (100)
Gostaria de receber a informação de que forma?	
Médico/enfermeiro	8 (44,4)
Panfletos	1 (5,56)
Internet	6 (33,3)
Sessão de esclarecimento	3 (16,7)
Total	18 (100)

percentagem de redução mais comumente usada (59%) foi de 5%-10%. Relativamente às alterações na insulina de ação rápida antes do exercício, 44 doentes (47,8%) afirmaram realizar sempre/muitas vezes alterações e 23 doentes (25,0%) nunca/raramente. Dos que realizavam alterações, 97,4% diminuía a quantidade administrada. Depois do exercício físico, 31 doentes (33,4%) realizavam alterações na insulina de ação rápida sempre/muitas vezes e 42 (45,2%) nunca/raramente. Dos que realizavam alterações, 95,2% diminuía a quantidade de insulina aplicada (Tabela 4).

No local de realização do exercício físico, 66,3% dos doentes afirmaram existir sempre/muitas vezes açúcar e/ou lanches facilmente disponíveis. Setenta e nove doentes (85,9%) afirmaram nunca/raramente

ter facilmente disponível o glucagon nesse local. Quando questionados se se sentiam informados sobre os cuidados que deviam ter na prática de exercício físico 96,8% referiram estar informados (Tabela 4).

Barreiras à Prática de Exercício Físico

O item com a maior mediana no questionário BAPAD-1 foi o risco de hipoglicemia [5 (3-5)], seguido da má preparação física [3 (2-5)] e, por último, da perda de controlo da diabetes [3 (1-5)]. De referir ainda que a resposta mais comum (moda) no item 2 (“Risco de Hipoglicemia”) foi a resposta 5 (“Provável”), ao contrário de todos os outros itens (Tabela 5).

Tabela 5. Caracterização dos 11 itens do questionário BAPAD-1.

Questões BAPAD1	1. Perda de controlo sobre a sua diabetes	2. Risco de hipoglicemia	3. Medo de ficar cansado	4. Medo de se magoar	5. Medo de sofrer um ataque cardíaco	6. Má preparação física/ Baixo nível de aptidão física	7. O facto de ter diabetes	8. Risco de hiperglicemia	9. Estado atual de saúde física excluindo a diabetes	10. Condições ambientais	11. Localização do ginásio
Mediana (AIQ)	3 (1-5)	5 (3-5)	2 (1-4)	2 (1 -3,5)	2 (1-3)	3 (2-5)	2 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-4)
Moda	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BAPAD-1: *barriers to physical activity in type 1 diabetes*; AIQ: amplitude interquartil.

Bapad-1 (Score Total)

Avaliamos também a relação entre o *score* total do BAPAD-1 e as variáveis em estudo (Tabela 6). Os indivíduos do sexo feminino pontuaram mais neste *score*, pelo que sentiam mais barreiras

à prática de exercício que os do sexo masculino (33,6 vs 29,0, $p=0,043$). Nível de escolaridade inferior associou-se a uma média numericamente superior do *score* total do BAPAD-1 (ensino básico: 35,5 versus ensino secundário: 30,9 versus ensino superior: 28,5, $p=0,049$). Esta diferença entre os doentes com o ensino básico

Tabela 6. Associação entre o score total do BAPAD-1 e variáveis sociodemográficas; índice de massa corporal (IMC); duração e tratamento e controlo da DM1.

Variável	BAPAD-1 (score total)	p-value
Sexo		
Masculino	29,0 ± 11,4	,043 (t)
Feminino	33,6 ± 10,0	
Idade (anos) (média±DP)	/	,26 (r)
IMC [mediana (AIQ)]	/	,39 (rs)
IMC (grupos)		
Baixo peso	31,0 ± 19,8	,378 (F)
Peso normal	30,5 ± 10,9	
Excesso de peso	31,3 ± 11,3	
Obesidade	38,8 ± 6,21	
Escolaridade		
Ensino básico	35,5 ± 9,65	,049 (F)
Ensino secundário	30,9 ± 10,8	
Ensino superior	28,5 ± 11,3	
Duração DM1 (anos) (média±DP)	/	,46 (r)
Tratamento DM1		
PSCI	26,3 ± 9,24	,021 (t)
MDI	32,6 ± 11,0	
HbA1c (%) [mediana (AIQ)]	/	,023 (rs)
Tipo de exercício físico		
Exercício aeróbio	32,1 ± 10,1	,052 (t)
Exercício anaeróbio/misto	26,2 ± 12,7	
Frequência do exercício físico (dias/semana)		
<3	32,7 ± 10,7	,090 (t)
≥3	28,7 ± 11,1	
Duração do exercício físico (minutos)		
< 30	33,3 ± 7,97	,25 (F)
31 - 60	31,4 ± 11,5	
> 60	27,3 ± 10,8	
Equipamento adicional no tratamento da DM1		
Não	32,0 ± 11,8	,086 (F)
Sistema de monitorização <i>Flash (Freestyle Libre®)</i>	33,0 ± 10,9	
Sistema de monitorização contínua da glicose (MCG)	22,3 ± 9,82	
Calculador de bólus (<i>Accu Check® Aviva Expert</i>)	34,7 ± 11,2	
Sistema de monitorização <i>Flash + Calculador de bólus</i>	25,7 ± 7,27	

Resultados apresentados na forma de n (%) a não ser que especificado. BAPAD-1: *barriers to physical activity in type 1 diabetes*; DP: desvio padrão; AIQ: amplitude interquartil; IMC: índice de massa corporal; DM1: diabetes mellitus tipo 1; PSCI: perfusão subcutânea contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina; HbA1c: hemoglobina glicosilada; F - teste *oneway* ANOVA; t - teste t-student para amostras independentes; r - correlação de Pearson; rs - correlação de Spearman.

co e o grupo de doentes com o ensino superior mostrou-se estatisticamente significativa no teste *post-hoc* Tukey, $p=0,038$. O grupo de doentes que utilizava PSCI sentia menos barreiras à prática de exercício, quando comparado com aquele que utilizava MDI (26,3 vs 32,6, $p=0,021$). Por fim, um *score* total superior no BAPAD-1 associou-se a valores superiores de HbA1c ($rs =,24$, $p=0,023$).

Discussão

Dos 95 doentes incluídos, a maioria era do sexo masculino, jovem (média de idade $33,5 \pm 9,96$ anos) e praticava algum tipo de exercício, com predominância do exercício aeróbio (79,5%).

Apenas 12,6% dos inquiridos relatou não praticar exercício, o que contraria os dados do Eurobarómetro de 2018 do desporto e do exercício, no qual a percentagem de população que nunca praticava exercício, em Portugal, atingia os 68,0%.²² Embora este seja um resultado positivo numa população em que o exercício é particularmente importante, seria interessante num estudo futuro, desenhado com esse objetivo, avaliar se os doentes com DM1 cumprem as recomendações atuais (pelo menos 150 minutos de exercício aeróbio de intensidade moderada a vigorosa por semana, não ultrapassando dois dias consecutivos sem atividade física, e exercício anaeróbio duas a três vezes por semana em dias não consecutivos) e quais os fatores associados ao seu cumprimento.

Apesar da evidência atual ser divergente quanto ao efeito do exercício físico na HbA1c, um estudo demonstrou que apenas o exercício regular aeróbio é capaz de diminuir a HbA1c em doentes com DM1, especialmente em indivíduos com pior controlo metabólico.²³ A inexistência de associação entre a frequência de exercício físico e um melhor controlo, embora a maioria dos doentes praticasse exercício aeróbio, poder-se-á justificar pelo controlo metabólico relativamente aceitável dos doentes incluídos (mediana HbA1c = 7,50%).

Os praticantes de exercício físico anaeróbio ou misto eram sobretudo do sexo masculino, mais jovens e com uma duração de doença mais curta. Este dado, ainda que analisado com precaução devido às diferenças da amostra entre os grupos bem como o agrupamento do exercício anaeróbio com o misto, é interessante dado que a preparação e a gestão da prática de exercício devem ser cada vez mais individualizadas, e nestes subgrupos a tendência da glicemia durante a prática de exercício anaeróbio ou misto pode ser um ponto a abordar (tendência para se manter estável/aumento modesto).¹³

Relativamente à gestão da prática do exercício físico, globalmente, os doentes incluídos sentem-se informados sobre os cuidados a ter (96,8% relatou estar informado). Adicionalmente, estão também alertas para o risco de hipoglicemia antes, durante e após o exercício. O risco de hipoglicemia é maior até 24 horas após o exercício físico, havendo risco de hipoglicemia noturna maior se o exercício for realizado durante a tarde ou noite.²⁴ A maioria dos doentes reforça sempre/muitas vezes não só a refeição anterior com HC, mas também a refeição imediatamente após a prática de exercício físico, e habitualmente diminui as doses de insulina administradas. Estas estratégias de reforço da refeição anterior bem como a redução de insulina administrada face à prática de exercício físico vão ao encontro das linhas orientadoras internacionais para a prática de exercício aeróbio (mais frequente nesta amostra).^{3,8} Embora, a maior parte dos doentes (66,3%) mencionou ter sempre/muitas vezes açúcar e/ou lanches no local onde praticava exercício físico, apenas 9,8% dos doentes afirmaram ter facilmente disponível o glucagon. Este último dado é preocupante, já que realça a ausência da terapêutica recomendada para casos de hipoglicemia grave em situações em que o risco de hipoglicemia é elevado. Este resultado poderá refletir a necessidade de desenvolvimento de terapêuticas

específicas de mais fácil utilização e transporte, como é o caso da recente aprovação da Food and Drug Administration (FDA) da utilização de glucagon intranasal. Globalmente, estes resultados demonstram que os doentes estão alertas para as complicações agudas da prática do exercício físico. De referir que a maioria desta população (79,5%) praticava exercício físico aeróbio, que está associado a um maior risco de hipoglicemia.²⁵

O risco de hipoglicemia foi a maior barreira à prática do exercício físico, resultado sobreponível a estudos anteriores.¹⁵⁻¹⁹ Estudos em doentes insulino-tratados mostraram que a hipoglicemia desempenha um papel significativo na vida destes doentes, sendo uma preocupação constante ao longo das suas vidas²⁶ e apontada como a complicação aguda mais comum e temida aquando da prática de exercício.²⁷ Em 2018, a comparticipação do sistema de monitorização *Flash (Freestyle Libre®)* em Portugal veio ajudar a contornar esta barreira (usado por 70,3% dos doentes). Estes dispositivos ajudam os doentes com DM1 a superar obstáculos e a melhorar a sua qualidade de vida,²⁸ incluindo a prática regular e planeada de exercício físico. Apesar dos sistemas de Monitorização Contínua de Glicose (MCG) e dos sistemas de monitorização *Flash* se correlacionarem de uma forma positiva com os valores da glicemia capilar em períodos de relativa estabilidade glicémica, um importante efeito retardado é observado durante o exercício físico. O sistema de monitorização *Flash* quando comparado com os sistemas de MCG, sobrestimou mais os valores da glicemia durante o exercício e frequentemente apresentou um aumento passageiro da glicemia logo após o início do exercício.²⁹ Adicionalmente, os sistemas de MCG possuem alarmes para descidas de glicemia, o que pode contribuir para diminuir os eventos de hipoglicemia.³⁰ Desta forma, a utilização de sistemas de MCG poderiam trazer maior segurança ao doente e o medo de hipoglicemia ser minimizado. O custo dos sistemas de MCG (não participado pelo Sistema Nacional de Saúde) condiciona a sua utilização (nenhum neste estudo).

Scores totais mais elevados no BAPAD-1 indiciam um maior número de barreiras percebidas pelos doentes. Os indivíduos do sexo feminino demonstraram ter mais barreiras à prática do exercício físico, traduzindo-se, muito provavelmente, numa maior inatividade. Este resultado corrobora estudos anteriores.⁷ Os doentes com ensino superior demonstraram ter menos barreiras, o que poderá indicar que o nível de instrução dos doentes pode associar-se a mais conhecimentos sobre a gestão da diabetes no exercício e contribuir para que se sintam mais seguros na sua prática. O aumento do *score* total do BAPAD-1 associou-se também a um aumento da HbA1c. Este resultado levanta a hipótese de que a diminuição das barreiras à prática de exercício físico possa conduzir a um melhor controlo metabólico. Como o risco de hipoglicemia foi a principal barreira, um maior investimento em ferramentas que diminuam este risco, como os sistemas de MCG, poderá ser um fator chave para uma prática de exercício físico mais segura, e consequentemente, melhorar o controlo metabólico destes doentes.

São limitações deste estudo o facto dos doentes sobrestimarem a sua atividade física quando preenchem questionários comparativamente a medições objetivas como por exemplo com recurso a um pedómetro,³¹ o tamanho reduzido da amostra, o uso de questionários não validados para a população portuguesa, o recurso a uma amostra de conveniência e, por último, a não averiguação de variáveis importantes no modo como estes doentes abordam a prática de exercício físico nomeadamente o conhecimento teórico sobre a atuação no exercício físico de acordo com as glicemias capilares imediatamente antes do exercício, a presença de insulina ativa no momento do exercício, o local onde foi administrada a insulina e a própria preparação física do doente.

Conclusão

Em conclusão, encontramos uma população de adultos com DM1 fisicamente ativa, em que aproximadamente 90% reporta prática de algum tipo de exercício, e que pratica preferencialmente exercício aeróbio.

Certos grupos de doentes (sexo masculino, mais jovens e com menor duração de doença) praticam preferencialmente exercício anaeróbio ou misto, cuja repercussão na glicemia é distinta do exercício aeróbio. Além disso, indivíduos do sexo masculino e com escolaridade mais baixa praticam treinos mais longos, associados a maior risco de hipoglicemia. Assim, reforça-se que a abordagem à preparação e gestão do exercício físico deverá ser sempre individualizada.

A prática de exercício mais frequente associou-se a menor prevalência de excesso ponderal ou obesidade, reforçando a importância do exercício no controlo ponderal. Por outro lado, a fre-

quência de exercício não se associou a outras variáveis estudadas.

Globalmente, concluímos que os doentes em estudo adotam estratégias terapêuticas aquando do exercício, nomeadamente com ingestão de HC e redução da insulina administrada, de acordo com as recomendações atuais.

O reconhecimento da hipoglicemia como o principal fator limitador da prática de exercício físico permite aos profissionais de saúde reforçar a educação para a sua prevenção e tratamento. Assim, poder-se-á capacitar os doentes para a superação da principal barreira que os impede de praticar exercício. Por outro lado, sistemas de MCG poderão vir a ser usados, ajudando nesta tarefa. Nos subgrupos de doentes com mais barreiras à prática de exercício físico, nomeadamente indivíduos do sexo feminino e com escolaridade mais baixa, a intervenção dos profissionais de saúde deverá ser prioritária. A delineação de estratégias para diminuir as barreiras à prática de exercício físico poder-se-á traduzir numa população mais ativa, com melhor controlo metabólico e, por conseguinte, menos complicações crónicas.

Anexos

Anexo 1. Aprovação do estudo pela comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga

Hospital de Braga
Comissão de Ética para a Saúde

Data: 27 de Julho de 2018
Refº 70/2018
Relator: Juan Garcia

Parecer emitido em reunião plenária de 24 de Julho 2018

Nos termos dos Nº 1 e 6 do Artigo 16º da Lei Nº 21/2014, de 16 de Abril, a Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga (CESHB) em relação ao estudo "Exercício físico em adultos com diabetes tipo 1: barreiras, gestão e impacto metabólico", de que é investigador principal Vítor Diogo Machado Ferreira de Sousa, aluno do Mestrado integrado em Medicina da UM, orientadora a Dra. Vera Adriana Ribeiro Fernandes, Assistente Hospitalar de Endocrinologia, e decorrerá no mesmo Serviço da instituição, emite o seguinte parecer:

O estudo clínico tem pertinência e ganhos em conhecimento para o acompanhamento dos doentes. Apesar de que a prática regular de exercício físico tem benefícios fisiológicos e psicológicos para os doentes com DM1, a maioria deles pratica menos atividade física do que adultos sem diabetes. Esta atividade tem impacto na glicemia capilar segundo o tipo e duração da atividade; as doses de insulina basal e de ação rápida antes e após o exercício, e a ingestão prévia de hidratos de carbono.

Assim, este projeto propõe-se estudar:

- a prática de exercício físico e a sua associação com variáveis sociodemográficas (sexo, idade e escolaridade), IMC, duração, tratamento e controlo da DM1;
- possíveis barreiras à prática de exercício físico;
- estratégias terapêuticas implementadas antes, durante e após o exercício físico.

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico.

Pág. 1/3

Hospital de Braga
Comissão de Ética para a Saúde

A amostra será de conveniência, dentre os adultos com DM1/ LADA que frequentem a Consulta de Endocrinologia do Hospital, entre 1 de Setembro e 15 de Dezembro de 2018.

Incluem Critérios de inclusão: Adultos com diagnóstico de DM1/ LADA, com marcha autónoma e capazes de ler e escrever em português. Critérios de exclusão: Diagnóstico de DM1/LADA há menos de 3 meses, idade inferior a 18 anos, incapacidade de autopreenchimento dos questionários ou preenchimento incorreto.

Não ser avaliadas as seguintes variáveis: sociodemográficas, antropométricas, HbA1c, duração e tratamento da DM1; e dois questionários. (Anexo 7), relativo o primeiro a impedimentos para a prática do exercício físico regular nos 6 meses seguintes, e o segundo avalia a preparação e gestão da doença que fazem os pacientes com DM1 na prática do exercício físico.

Será explicado aos participantes a finalidade do estudo e o carácter voluntário; e garantida a confidencialidade dos dados.

A recolha dos dados clínicos será efetuada com recurso ao processo clínico de cada doente.

Está garantida a anonimização dos dados. Não serão registados quaisquer elementos identificadores dos participantes, e será atribuído um código numérico de correspondência a cada nº do Processo dos participantes consultados. Apenas o investigador principal e a orientadora terão acesso ao código.

A análise estatística utilizará o programa SPSS e o programa Microsoft Excel. Serão consideradas como diferenças estatisticamente significativas valores de $p < 0,05$.

Será elaborado um relatório final e uma apresentação oral do mesmo em janeiro de 2019.

O estudo não implica despesas nem são previsíveis benefícios ou riscos.

O investigador principal e orientadora estão capacitados para o efeito. O Serviço de Endocrinologia reúne condições materiais e humanas necessárias à realização do estudo clínico.

Não são declaradas situações de conflito de interesses.

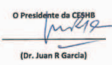
Integram o Processo:

Pág. 2/3

Hospital de Braga
Comissão de Ética para a Saúde


CV de ambos investigadores, pedido de autorização ao Presidente da CE, Formulário da CESH, Protocolo do projeto, modelo de Consentimento Informado, formulário de recolha de dados, autorização do Director do Serviço, termo de responsabilidade.

Face ao exposto, o Projeto de estudo a CESHB emite parecer favorável.

O Presidente da CESHB

(Dr. Juan R Garcia)

Pág. 3/3

Anexo 2. Aprovação do estudo pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde



Universidade do Minho
Conselho de Ética

Conselho de Ética - Ciências da Vida e da Saúde

1. Identificação do documento: CE/CV5 052/2018

2. Título do projeto: Exercício físico em adultos com diabetes tipo 1 - benefícios, gestão e impacto metabólico

3. Equipa de investigação: Vítor Diego Sousa, estudante do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade do Minho, e Dra. Vera Fernandes, Orientadora(s), Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga

4. Unidade Orgânica Promotora: Escola de Medicina da Universidade do Minho

5. Outras Unidades: Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga

6. Âmbito e objetivos do projeto: De acordo com a documentação apresentada, o projeto intitulado "Exercício físico em adultos com diabetes tipo 1 - benefícios, gestão e impacto metabólico", insere-se no âmbito da unidade curricular Projeto de Cação (P°C) - Estágio Final, apresentado por um(a) aluno(a) do 5º ano do curso de Mestrado Integrado em Medicina da Escola de Medicina da Universidade do Minho, contando com o apoio institucional do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga.

Trabalha-se um estudo transversal, observacional e analítico de base hospitalar. Os objetivos delineados neste estudo, relativos a adultos com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), são: (i) avaliar a prática de exercício físico e a sua associação com variáveis sociodemográficas (sexo, idade e estatura); (ii) índice de massa corporal (IMC), duração, tratamento e controlo da DM1; (iii) identificar possíveis barreiras à prática de exercício físico e (iv) analisar as estratégias terapêuticas implementadas antes, durante e após o exercício físico.

7. Grelha de verificação e de avaliação ética
Documento recebido eletronicamente com X e respetiva avaliação ética)
Processo submetido em suporte eletrónico Não (sem papel)

Documento	Sim	Não	Não se aplica	Avaliação ética
Requerimento à ou ética a ou pedido de aprovação de projeto**	X			Adequado
Informação de Resposta(s) pela Unidade/Unidades de Serviço - sobre: (i) o(s) encargo(s)/submissão do projeto na Unidade/Unidades de Serviço em que decorre**	X			Adequado
Presença de atitudes, incluídas, se aplicável, os instrumentos de recolha de dados e/ou informação para a publicação**	X			Procedimento de estudo elaborado de acordo com os requisitos normativos de boa prática de investigação científica com humanos.
Condições favoráveis de Investigador Responsável**	X			
Estado de Conhecimento Científico**	X			Adequado
Estado de Declaração de Conflito de Interesses**	X			Adequado
Informação sobre financiamento para o cumprimento do projeto, incluído, se aplicável, o(s) mecanismo(s) de pagamento da Unidade/Unidades de Serviço em que decorre e/ou com fonte de financiamento nacional/internacional**			X	
CE518 - Resposta processada: Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>				
O projeto só pode ser realizado após parecer favorável/autorização da CE518				
Requerimento dirigido ao Presidente da CE518**	X			
Fornecimento da CE518 devidamente preenchida**	X			
Dados				
Submissão à ou Parecer(s) de Comissão de Ética			X	
Acesso Favorável			X	
Análise de Seguros	X	X	X	
Informação do Diretor da Tese sobre a(s) ou(s) avaliação(s) do projeto	X			Adequado

* Documentos obrigatórios de acordo com os termos orientadores para submissão de processos a aprovar pelo Conselho de Ética da UMinho. - Documentos obrigatórios de acordo com o funcionamento da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga (CE518).

8. Parecer

Após verificação e análise dos documentos associados ao processo de pedido de emissão de parecer ético sobre o projeto em questão, a que reporta sumariamente a "Grelha de verificação e avaliação ética" acima apresentada, considerando que (i) o processo está devidamente instruído, (ii) a análise dos documentos apresentados sobre os estudos a realizar obedecem às regras de conduta ética e requisitos exigidos para os bons práticas na experimentação com humanos e (iii) está em conformidade com o Guia para submissão de processos a pedido de Parecer Ético na UMinho.

Relatores: Cecília Leão (Professora Catedrática/EM - ICV5) e Nadine Santos (Investigadora doutorada/EM e Centro Clínico Académico - HC)

Faço ao exposto, o Conselho de Ética nada tem a opor à realização do projeto, emitindo o seu parecer favorável.

Braga, 30 de julho de 2018.

A Presidente
 Assinatura: 
 Nome: Cecília Leão
 Função: Presidente do Conselho de Ética para a Saúde do Hospital de Braga
 Data: 30/07/2018



Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a disponibilidade e contribuição para a aplicação dos questionários à Enfermeira Maria Conceição Mateus, tal como à Dr.ª Olinda Marques, diretora do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga, por ter permitido e apoiado a realização deste trabalho.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial de 2013.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: IDF; 2019. [accessed Jan 2020] Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
- Raposo J. (Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. Rev Port Diabetes.2020;15: 19-27.
- American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care. 2018; 4: S38-S50.
- McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. Diabet Med. 2015;32:1036-50. doi: 10.1111/dme.12676.
- Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, Pang TT, Hemming K, Andrews RC, et al. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8:e58861. doi: 10.1371/journal.pone.0058861.
- Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. Diabetologia. 2012;55:542-51. doi: 10.1007/s00125-011-2403-2.
- Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al; DPV Initiative. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. Diabetes Care. 2015;38:1536-43. doi: 10.2337/dcl5-0030.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39:2065-79. doi: 10.2337/dcl6-1728.
- McCarthy MM, Whittemore R, Gholson G, Grey M. Self-management of physical activity in adults with type 1 diabetes. Appl Nurs Res. 2017;35:18-23. doi: 10.1016/j.apnr.2017.02.010.
- Katz M, Giani E, Laffel L. Challenges and Opportunities in the Management of Cardiovascular Risk Factors in Youth With Type 1 Diabetes: Lifestyle and Beyond. Curr Diab Rep. 2015;15:119. doi: 10.1007/s11892-015-0692-4.
- Miller RG, Mahajan HD, Costacou T, Sekikawa A, Anderson SJ, Orchard TJ. A Contemporary Estimate of Total Mortality and Cardiovascular Disease Risk in Young Adults With Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care. 2016;39:2296-303. doi: 10.2337/dcl6-1162.

12. Pinsker JE, Kraus A, Gianferante D, Schoenberg BE, Singh SK, Ortiz H, et al. Techniques for Exercise Preparation and Management in Adults with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016;40:503-8. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.04.010.
13. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:377-90. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30014-1.
14. McCarthy MM, Funk M, Grey M. Cardiovascular health in adults with type 1 diabetes. *Prev Med*. 2016;91:138-43. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.08.019.
15. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dubé MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab*. 2012;38:164-70. doi: 10.1016/j.diabet.2011.10.005.
16. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:2108-9. doi: 10.2337/dc08-0720.
17. Jabbour G, Henderson M, Mathieu ME. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016;40:170-2. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.12.001.
18. Lascar N, Kennedy A, Hancock B, Jenkins D, Andrews RC, Greenfield S, et al. Attitudes and barriers to exercise in adults with type 1 diabetes (T1DM) and how best to address them: a qualitative study. *PLoS One*. 2014;9:e108019. doi: 10.1371/journal.pone.0108019.
19. Dubé MC, Valois P, Prud'homme D, Weisnagel SJ, Lavoie C. Physical activity barriers in diabetes: development and validation of a new scale. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72:20-7. doi: 10.1016/j.diabres.2005.08.008.
20. Pereira E, Neto S, Moleiro P, Gama E. Exercício Físico em Adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Acta Pediatr Port* 2015;46:311-7.
21. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38:52-4. doi: 10.5395/rde.2013.38.1.52.
23. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med*. 2012;42:1059-80. doi: 10.1007/BF03262312.
24. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9:619-24. doi: 10.1177/1932296814566233.
25. Mallad A, Hinshaw L, Schiavon M, Dalla Man C, Dadlani V, Basu R, et al. Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308:E1106-15. doi: 10.1152/ajpendo.00014.2015.
26. Richmond J. Effects of hypoglycaemia: patients' perceptions and experiences. *Br J Nurs*. 1996;5:1054-9. doi: 10.12968/bjon.1996.5.17.1054.
27. Kemmer FW. Prevention of hypoglycemia during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15:1732-5. doi: 10.2337/diacare.15.11.1732.
28. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Gavin JR 3rd, Kruger DF, Midyett LK, et al. Approach to Using Trend Arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in Adults. *J Endocr Soc*. 2018;2:1320-37. doi: 10.1210/js.2018-00294.
29. Zaharieva DP, Riddell MC, Henske J. The Accuracy of Continuous Glucose Monitoring and Flash Glucose Monitoring During Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13:140-1. doi: 10.1177/1932296818804550.
30. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med*. 2015;35:472-482.
31. Cerin E, Cain KL, Oyeyemi AL, Owen N, Conway TL, Cochrane T, et al. Correlates of Agreement between Accelerometry and Self-reported Physical Activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48:1075-84. doi: 10.1249/MSS.0000000000000870.



Artigo Original

Gait Characteristics in People with Diabetes Classified in Risk Categories 0 and 2 of the IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot



Maria Ant3nio Castro ^{a,b,*}, Pedro Fonseca ^c, Fernando Paiotti ^d, Margarida Pocinho ^b,
Davide Carvalho ^{a,e}, Eduardo Vinha ^{a,e}, Jo3o Paulo Vilas-Boas ^{c,f}

^a Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b School of Health Sciences, Polytechnic of Leiria and Centre for Mechanical Engineering, Materials and Processes (CEMMPRE), Coimbra's University, Coimbra, Portugal

^c LABIOMEPE – Porto Biomechanics Laboratory - University of Porto, Porto, Portugal

^d Escola de Educa3o F3sica e Esporte da Universidade de S3o Paulo, S3o Paulo, Brasil

^e Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Centro Hospitalar de S3o Jo3o, Porto, Portugal

^f Faculty of Sport, CEFID, University of Porto, Porto, Portugal

INFORMA3O SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-08-28

Accepted/Aceite: 2021-19-29

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutiliza3o permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutiliza3o comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Complica3es da Diabetes;
Diabetes Mellitus;
Marcha;
Neuropatias Diab3ticas.

Keywords:

Diabetes Complications;
Diabetes Mellitus;
Diabetic Neuropathies;
Gait.

R E S U M O

Introdu3o: Metade dos doentes com diabetes h3 mais de 20 anos desenvolve neuropatia perif3rica, que leva a dist3rbios biomec3nicos, principalmente nos membros inferiores. A avalia3o da marcha pode ser 3til para detetar o impacto da diabetes na marcha e no desempenho dos membros inferiores em est3dios iniciais.

Este estudo tem como objetivo caracterizar a marcha de pessoas com diabetes classificadas nas categorias 0 e 2 do Sistema de Classifica3o de Risco do International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

M3todos: Foram avaliados com um sistema de an3lise de movimento tridimensional de corpo inteiro, 122 ensaios de marcha de 10 doentes com diabetes.

Resultados: O grupo sem neuropatia perif3rica apresenta marcha mais r3pida, com maior cad3ncia, maior comprimento da passada e do passo e menos tempo de apoio duplo e de largura da passada. O grupo de neuropatia perif3rica mostra uma tend3ncia para produzir uma for3a de rea3o ao solo de menor amplitude (Pillai's Trace=0,913; F(18,40)=23,466; $p < 0,0001$), e mais tardiamente (Pillai's Trace=0,743; F(18,40)=6,436; $p < 0,0001$).

Os par3metros espaciotemporais da marcha, facilmente avaliados na consulta, como a largura e o comprimento da passada, a dura3o do ciclo da marcha e a fase de apoio duplo do membro, bem como a velocidade da marcha e as estaturas por segundo, podem predizer 58% ($F=26,558$; $p < 0,0001$) a neuropatia perif3rica.

Conclus3o: Este estudo destaca as diferen3as biomec3nicas na marcha de pessoas com diabetes classificadas em diferentes grupos de risco, e a import3ncia dos par3metros espaciotemporais da marcha para identificar o risco de neuropatia perif3rica.

Caracter3sticas da Marcha em Pessoas com Diabetes Classificadas nas Categorias de Risco 0 e 2 do IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot

A B S T R A C T

Introduction: Half the patients who have had diabetes for more than 20 years develop peripheral neuropathy, which leads to biomechanical disorders, particularly in the lower limbs. Gait assessment may be useful to detect diabetes impact on walking and limbs performance in an early stage.

This study aims to characterize the gait of people with diabetes classified in categories 0 and 2 of the

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: macastro@netcabo.pt; maria.castro@ipleiria.pt (Maria Ant3nio Castro)

Escola Superior de Sa3de, Campus 2 – Morro do Lena – Alto do Vieiro – Apartado 4137
2411-901 Leiria, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200055>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este 3 um artigo Open Access sob uma licen3a CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Risk Classification System.

Methods: One hundred twenty two full-body walking trials of 10 patients with diabetes were analyzed with a Motion Capture system.

Results: The group without peripheral neuropathy shows a faster gait with higher cadence, greater stride and step length and less double stance time and stride width. Peripheral neuropathy group shows a trend to produce lower amplitude Ground Reaction force (Pillai's Trace=0.913; $F(18,40)=23.466$; $p < 0.0001$), and later in time (Pillai's Trace=0.743; $F(18,40)=6.436$; $p < 0.0001$). Gait spatiotemporal parameters, that are easily assessed in a clinical consultation, such as the stride width and length, the duration of the gait cycle and the double limb support phase, as well as the gait speed and the statures per second, can predict 58% ($F=26.558$; $p < 0.0001$) the peripheral neuropathy.

Conclusion: This study highlights the biomechanics differences in the gait of people with diabetes classified in different risk groups, and the importance of spatiotemporal gait parameters to identify the risk of peripheral neuropathy.

Introduction

Diabetes *mellitus*, considered epidemic by the World Health Organization (WHO), is a metabolic and chronic disease that constitutes the greatest cause of mortality worldwide, not only due to the disease but also to its complications,¹ such as polyneuropathy, retinopathy and peripheral artery disease. Often these complications are present when the disease is diagnosed, suggesting that micro- or macrovascular complications in different systems, already occur in the early stages of diabetes.²

Neuropathy alters peripheral nerve function, affecting sensitivity, especially in the lower limbs. This sensorial loss leads to skin-level injuries such as pressure ulcers, which may progress to amputation with a great impact on patients' quality of life. Several other impairments in muscle strength, and consequently in the range of motion and motor control have been associated with diabetes progression.^{3,4} According to the International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF), peripheral neuropathy is the most important risk factor for the development of ulcers in patients with diabetes.⁵ About 50% of patients who have had diabetes for more than 20 years develop peripheral neuropathy, which can affect nerve function from peripheral to more proximal regions.⁶ Peripheral neuropathy is expected to lead to biomechanical disorders, particularly at the lower limbs, and these may contribute to the development of plantar foot ulceration in people with diabetes.⁴ Most of the studies on this matter have compared diabetic patients with normal controls⁷ which reveal, as expected, a difference on most measured parameters that focus especially on vertical kinetic parameters and gait progression plane.⁸ Few studies compare kinematics in patients with and without peripheral neuropathy and there is a significant variation in methods and results between them.⁹ Diabetes-related lower extremity altered biomechanics relies on an appropriate understanding of lower extremity

kinematics and kinetics to better inform clinicians of the disease progression and the consequent implementation of prevention measures. Gait assessment may be useful to detect, in an early stage, diabetes impact on walking and lower limb performance¹⁰ thus contributing to prevent gait disorders and the risk of falls.⁹

This study aims to characterize the gait of people with diabetes classified in categories 0 and 2 of the IWGDF Risk Classification System.⁵

Material and Methods

Participants

One hundred and twenty-two walking trials of ten patients (8 males and 2 females) with diabetes, classified in categories 0 and 2 of the 2015 IWGDF Risk Classification System were studied. Patients were selected from the diabetes outpatient clinic during the study time based on the risk classification and distributed in two groups: no peripheral neuropathy (0) and peripheral neuropathy with peripheral arterial disease and/or a foot deformity (2). Participants' characteristics in each group of diabetic foot classification are resumed in Table 1 for that no statistical differences were found.

Diagnosis of neuropathy was based on medical assessment and included monofilament test, vibration test with biothesiometer, deep tendon reflexes and autonomic testing in addition to glycated Hemoglobin (HbA1c), transcutaneous oxygen pressure and ankle-brachial index. Michigan Neuropathy Screening Instrument previously validated to the Portuguese population¹¹ was also performed.

Exclusion criteria, based on medical history, were the presence of any disturbance that might affect the gait like an orthopedic, neurological or visual impairment or other, including current injury, pain, active ulceration, or previous amputation.

The study was conducted at LABIOMEPE – Porto University Biomechanics Laboratory after approval of the Ethics Committee

Table 1. Participants characteristics in both groups 0 and 2 IWGDF.

	IWGDF Risk Classification						p
	(0) no peripheral neuropathy (N=5; 1 Women, 4 Men)			(2) peripheral neuropathy with peripheral arterial disease and/or a foot deformity (N=5; 1 Women, 4 Men)			
	Median	Quartiles		Median	Quartiles		
		25	75		25	75	
Age (years)	40.5	18.8	61.7	61.3	55.2	75.4	0.15
Height (m)	1.7	1.5	1.8	1.7	1.6	1.7	0.84
Weight (Kg)	65.0	57.8	83.5	85.0	79.8	91.5	0.10
BMI (Kg/m ²)	23.1	22.2	28.7	29.4	28.8	33.6	0.06
Diabetes duration (years)	11.0	9.0	20.0	10.0	8.0	30.0	0.69

of São João Hospital and Faculty of Medicine of the University of Porto. Only the subjects that consented to participate after the procedures/steps explanation were assigned to the study.

Gait assessment

An 11-camera Qualisys motion capture (MoCap) system (Qualisys AB, Sweden), operating at a 200 Hz sampling frequency, was used to track the displacement of 77 retroreflective markers that comprised a full-body marker setup based on the Institute Orthopedic Rizzoli (IOR) model.¹²⁻¹⁴ Marker clusters were also placed over the thighs and shanks to improve the segment tracking accuracy.¹³ Kinematic data were collected in a previously calibrated volume with a calibration error below 0.7 mm.

Ground reaction forces were measured by four Bertec (Bertec Corporation, USA) force platforms (2 platforms of 40x60 cm and 2 platforms of 60x90 cm) recording at a 2000 Hz sampling rate. The arrangement of force platforms allowed for the measurement of three consecutive steps.

A starting line was established so that the participant had to perform 4 gait cycles before reaching the force platforms to stabilize gait velocity. No other constraints were placed over the participants, which were instructed to walk normally at their preferred speed. If more than one foot was contacting the force platform or if a clear targeting behaviour was perceived by the researchers, the trial was discarded and a new one was performed without notifying the participant.

Data processing

The recorded motion data were pre-processed with the Qualisys

Track Manager (Qualisys AB, Sweden) software and the resulting data was exported to C-Motion's Visual3D (C-Motion, USA) for further analysis. The marker's trajectories were then filtered with a 6-Hz Butterworth low-pass filter and gait events (initial contact and pre-swing) were automatically identified with the software's proprietary routine. Ground reaction forces (GRF) were filtered with a 50-Hz Butterworth low-pass filter to reduce some high-frequency parasitic signals encountered in the data. After this, the characterizing events of the anteroposterior, mediolateral and vertical force were signalled, and the zero-crossing moment of the anteroposterior force was identified as the midstance moment.

Statistical analysis

Data were statistically processed with IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corporation, New York, USA). Descriptive statistics, average and standard deviation, were calculated for all variables using an average of lower limbs data. Before data inferential analysis, the normality of distribution was explored. Differences between groups were processed accordingly with a t-test or U-Mann Whitney. A multivariate analysis of variance was performed with a model of MANCOVA adjusted for age, height, weight and BMI. To verify whether spatiotemporal gait parameters could explain the neuropathy risk classification category, a linear regression analysis was performed. The significance level was set at 5%.

Results

Lower values for age, weight, body mass index (BMI) and diabetes duration are found in the group without neuropathy (Table 1).

For all the spatiotemporal gait parameters studied (Table 2)

Table 2. Participants characteristics in both groups 0 and 2 IWGDF.

	IWGDF Risk Classification				p
	(0) no peripheral neuropathy (N=63)		(2) peripheral neuropathy with peripheral arterial disease and/or a foot deformity (N=59)		
	Mean	Standard Deviation	Median	Standard Deviation	
Cycle Time (s)	1.10	0.14	1.23	0.17	<0.001
Speed (m/s)	1.18	0.10	0.90	0.17	<0.001
Statures Per Second	0.73	0.09	0.55	0.12	<0.001
Stride Length (m)	1.29	0.13	1.09	0.13	<0.001
Stride Width (m)	0.11	0.02	0.13	0.02	<0.001
Double Limb Support Time (s)	0.22	0.05	0.30	0.10	<0.001
Right Cycle Time (s)	1.10	0.14	1.24	0.20	<0.001
Right Initial Double Limb Support Time (s)	0.11	0.03	0.16	0.05	<0.001
Right Stance Time (s)	0.65	0.09	0.77	0.14	<0.001
Right Step Length (m)	0.65	0.07	0.54	0.06	<0.001
Right Step Time (s)	0.55	0.07	0.61	0.08	<0.001
Right Stride Length (m)	1.29	0.14	1.10	0.18	0.003
Right Swing Time (s)	0.44	0.05	0.48	0.13	<0.001
Right Terminal Double Limb Support Time (s)	0.11	0.03	0.15	0.05	<0.001
Left Cycle Time (s)	1.09	0.14	1.23	0.17	<0.001
Left Stance Time (s)	0.66	0.09	0.76	0.12	<0.001
Left Step Length (m)	0.63	0.07	0.54	0.06	<0.001
Left Step Time (s)	0.55	0.07	0.62	0.10	<0.001
Left Stride Length (m)	1.29	0.13	1.08	0.12	<0.001
Left Swing Time (s)	0.43	0.07	0.47	0.06	<0.001

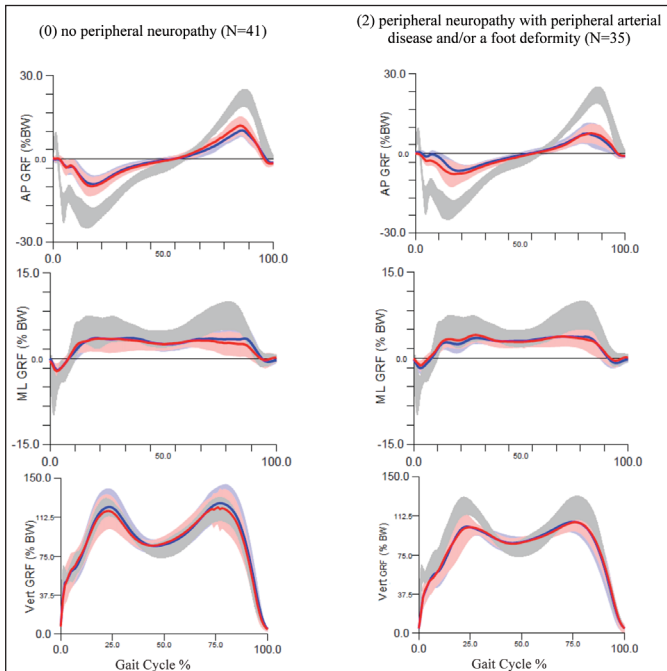
statistical differences have been found between groups with the no peripheral neuropathy group showing a faster gait with higher cadence, greater stride and step length and less double stance time and stride width. To better compare speed between subjects' a variable that allows the normalization of the speed as it corresponds to the average speed divided by the subject height, statures per second, was also analyzed.

The regression model applied for the spatiotemporal gait parameters showed that 58% of peripheral neuropathy risk classification can be predicted (R Square=0.582945) with statistical significance (F=26.557578; $p < 0.0001$) by the stride width and length, the duration of the gait cycle, and the duration of the double limb support phase, as well as by the gait speed and the statures per second.

Kinetics

Anteroposterior, mediolateral, and vertical forces of the kinetic valid trials were normalized to the subjects' body weight and time normalized to the stance duration, as depicted in Fig. 1. Only the trials where all the foot was placed over the force platform were considered for this analysis. For statistical analysis, three descriptive instants of each plane GRF were compared between IWGDF risk classification groups as well as their moment of occurrence on the cycle. Statistical differences were found for most of GRF's amplitude (Pillai's Trace=0.913; F(18,40)=23.466; $p < 0.0001$) and time of occurrence variables (Pillai's Trace=0.743; F(18,40)=6.436; $p < 0.0001$), with exception of the second anteroposterior and vertical ground reaction force instant for both limbs and the first anteroposterior and vertical ground reaction force instant for the right limb and the mediolateral ground reaction force instant for the left limb.

Peripheral neuropathy risk Group (2) shows a trend to produce less important GRF in amplitude and later in time throughout gait



except for mediolateral forces which could contribute to the differences observed in speed and cadence.

Kinematics

Kinematics of each lower limb was analyzed in relation with three major gait moments, initial contact, midstance and pre-swing. Statistical differences were found for most variables in initial contact (Pillai's Trace=0.950; F(24,54)= 42.35; $p < 0.0001$), midstance (Pillai's Trace=0.991; F(24,13)= 59.014; $p < 0.0001$) and pre-swing (Pillai's Trace=0.941; F(24,55)= 36.755; $p < 0.0001$). Pelvis and lower limb joint angles are presented in Fig. 2 for each group.

Ankle and knee are the joints where most differences between groups can be observed in all three gait moments studied, initial contact, midstance and pre-swing. During the initial contact, a

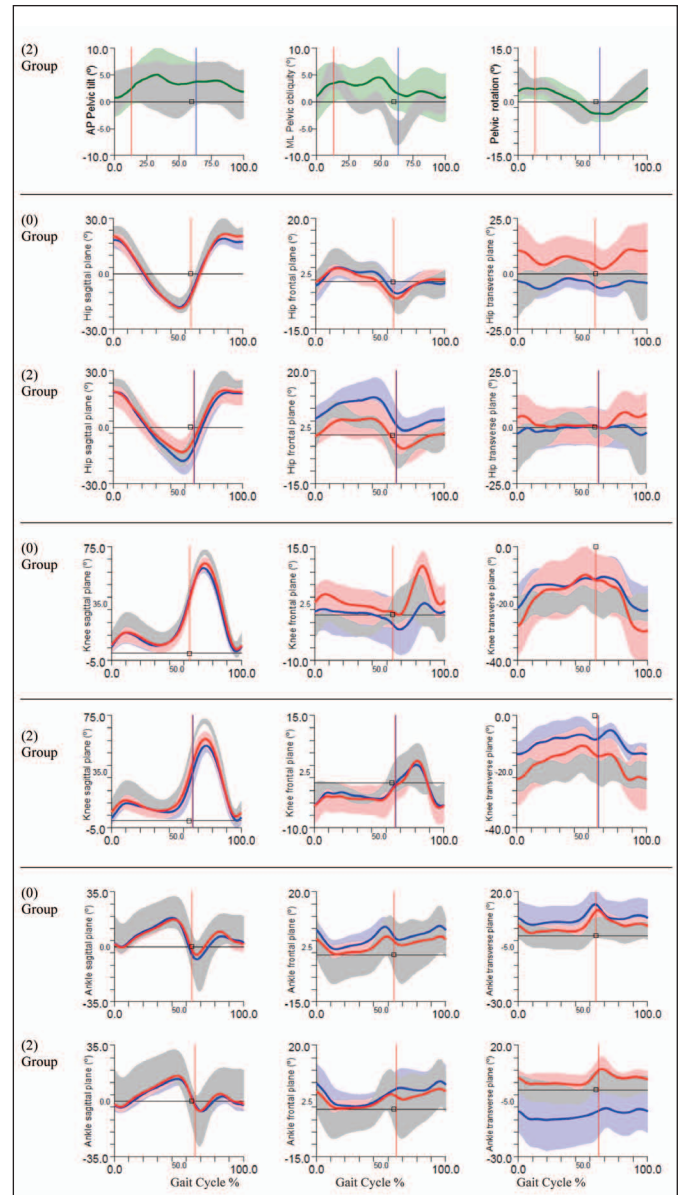


Figure 2. Average and standard deviation of all subjects Pelvis, Hip, Knee and Ankle movement in each group.

Right side is depicted in blue and left side in red. Red vertical line: Left pre-swing; Blue vertical line: Right pre-swing. Reference data from Labiomep normative data is depicted in grey; square: reference pre-swing. AP: anteroposterior, ML: mediolateral; ang: angle; AP Pelvic tilt angle (+ anteverision; -retroversion); ML Pelvic obliquity angle (+ right; - left); Pelvic rotation angle (+ right; - left), sagittal plane angle (+ flexion/dorsiflexion; - extension/plantarflexion); frontal plane angle (+abduction; - adduction); transverse plane angle (+ internal rotation/pronation; - external rotation/supination).

tendency for group 2 to walk with larger hip abduction and knee extension is observed. Ankle also tends to contact the floor with less dorsiflexion and in a more pronated position.

During the midstance ankle and knee joint positions in group 2 are particularly in greater adduction which could be a consequence of a greater base of support observed during the walk. The pre-swing moment is characterized by less hip and knee extension on the level 2 group risk.

Discussion

Most studies concerning diabetic gait analysis particularly evaluated parameters either associated with fall risk or with ulcer production. As several complications of diabetes precede major findings like ulcers,² three-dimensional gait biomechanical analysis could be helpful to early detect health impairments related to diabetes. The aim of the present study was therefore to characterize the gait of people with diabetes in the early stages of the IWGDF classification risk and identify variables that can predict peripheral neuropathy.

Comparative observations of gait groups, with and without peripheral neuropathy, were performed. Gait was characterized in all three dimensions using a MoCap system and force platforms allowing to identify different movement patterns performed by groups. Our findings are consistent with the previously studied gait pattern associated with diabetic peripheral neuropathy,¹⁶⁻²⁰ although a larger number of differences regarding early phases of illness development have been found. People classified on group 2 of the IWGDF can be identified by their lower speed and cadence during gait, as well as shorter step and stride length. A larger stride width and double stance time were also proved to predict the presence of peripheral neuropathy. Values found in both groups did not differ from ranges identified in previous studies.^{2,8,10,16,21} Groups' comparison showed statistically significant differences between most of the studied variables. Generally, a pattern of less movement and a spread base of support was found in our study in the initial contact, the midstance and the pre-swing on group 2 subjects. Accordingly, forces produced in this group tend to have a shorter magnitude and occur later during the gait cycle. In terms of energy conservation, this represents less efficiency, which can justify the relative slowness during the movement.

For this study, a motion analysis system was used to assess kinematics and kinetics of the gait, but spatiotemporal parameters are easily assessed with the use of a chronometer or a smartphone in a previously measured distance. The main importance of these findings is the fact that spatiotemporal parameters can be evaluated in the clinical environment without the need for major instrumentation, and they have a predictor value that should not be negligible.

On the other hand, the gait analysis demonstrates to be a powerful tool when detecting early modifications of three-dimensional biomechanical parameters and should be performed routinely in patients at risk.

Most studies involving kinetics focused on vertical forces.^{2,10,16,18,20,22,23} In our study, all three planes were analyzed and the results show that also anterior-posterior force is an important variable. The peripheral neuropathy risk group shows a trend to produce less important GRF in amplitude and later in time throughout the gait, except for mediolateral forces which could contribute to the differences observed in speed and cadence.

Figure 1. Average and standard deviation of all subjects anteroposterior (AP), mediolateral (ML) and vertical (Vert) GRF in each group.

Right side is depicted in blue and the left side in red. Reference data from Richards¹⁵ is depicted in grey.

MoCap approach of gait kinematics is not easily found in literature nor complete lower limb analysis.⁸ The most frequently used systems are usually accelerometers.²⁰ Our study provided a full assessment of the pelvis and lower limb to better characterize the movement in all three planes. A range of gait motion differences has been found in the kinematics of both groups, especially concerning the knee and the ankle. It is also important to notice the joint position favoring the adduction in phases of greater weight bearing like midstance. Furthermore, reduced movement in the hip and knee do not allow an efficient movement during gait phase's transition.

Although a large number of trials have been conducted for this analysis the sample studied is reduced which is a limitation of the study. Another aspect is the fact that only 2 women participated even if one was in each group. Also considered a limitation is the sample wide characteristics, especially age and diabetes duration. For this study the vitamin B12 deficiency, that can affect diabetic patients on metformin²⁴ was not assessed, which could too be considered a limitation.

Conclusion

To conclude, this study highlights the biomechanics differences in the gait of people with diabetes classified in different risk groups. The importance of spatiotemporal gait parameters is also revealed, demonstrating their capacity to identify the risk of peripheral neuropathy, which can help the general clinician to early identify the risk of neuropathy. Further studies with larger samples and exploring inverse dynamics and net joint moments are recommended.

Acknowledgements/Agradecimentos

FEDER through COMPETE – Programa Operacional Factores de Competitividade, and FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, under Project UIDB/00285/2020.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have fol-

lowed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Camargo MR, Barela JA, Nozabiel AJ, Mantovani AM, Martinelli AR, Fregonesi CE. Balance and ankle muscle strength predict spatiotemporal gait parameters in individuals with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9:79-84. doi: 10.1016/j.dsx.2015.02.004.
2. Maksimovic A, Hanewinkel R, Verlinden VJA, et al. Gait characteristics in older adults with diabetes and impaired fasting glucose: The Rotterdam Study. *J Diabetes Complications*. 2016;30:61-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.006.
3. Andersen H. Motor dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:89-92. doi: 10.1002/dmrr.2257.
4. Raspovic A. Gait characteristics of people with diabetes-related peripheral neuropathy, with and without a history of ulceration. *Gait Posture*. 2013;38:723-8.
5. IWGDF. Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. [Accessed 11 Mar 2016] Available from: <http://iwgdf.org/guidelines/definitions-criteria-2015/>.
6. de Bruin ED, Hubli M, Hofer P, Wolf P, Murer K, Zijlstra W. Validity and reliability of accelerometer-based gait assessment in patients with diabetes on challenging surfaces. *J Aging Res*. 2012;2012:954378.
7. Hazari A, Maiya AG, Shivashankara KN, Agouris I, Monteiro A, Jadhav R, et al. Kinetics and kinematics of diabetic foot in type 2 diabetes mellitus with and without peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus*. 2016;5:1819. doi: 10.1186/s40064-016-3405-9.
8. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech*. 2013;28:831845. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2013.08.004
9. Alam U, Riley DR, Jugdey RS, Azmi S, Rajbhandari S, D'Août K, et al. Diabetic Neuropathy and gait: a review. *Diabetes Ther*. 2017;8:1253-1264.
10. Allet L, Armand S, Golay A, Monnin D, de Bie RA, de Bruin ED. Gait characteristics of diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:173-91. doi: 10.1002/dmrr.809.
11. Barbosa M, Saavedra A, Severo M, Maier C, Carvalho D. Validation and Reliability of the Portuguese Version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Pain Pract*. 2017;17:514-21. doi: 10.1111/papr.12479. Epub 2016 Aug 19.
12. Wilken J, Rodriguez K, Brawner M, Darter B. Reliability and minimal detectable change values for gait kinematics and kinetics in healthy adults. *Gait Posture*. 2012;35:301-7.
13. Cappozzo A, Catani F, Della Croce U, Leardini A. Position and orientation in space of bones during movement: anatomical frame definition and determination. *Clin Biomech*. 1995;10:171-8.
14. Leardini A, Sawacha Z, Paolini G, Ingrosso S, Nativo R, MG. B. A new anatomically based protocol for gait analysis in children. *Gait Posture*. 2007;26:560-71.
15. Richards J. *Biomechanics in Clinic and Research: An Interactive Teaching and Learning Course*. Amsterdam: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008.
16. Brown SJ, Handsaker JC, Maganaris CN, Bowling FL, Boulton AJ, Reeves ND. Altered joint moment strategy during stair walking in diabetes patients with and without peripheral neuropathy. *Gait Posture*. 2016; 46:188-193.
17. Deschamps K, Matricali GA, Roosen P, et al. Comparison of foot segmental mobility and coupling during gait between patients with diabetes mellitus with and without neuropathy and adults without diabetes. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. Aug 2013 28(7):813-819.
18. DiLiberto FE, Tome J, Baumhauer JF, Quinn JR, Houck J, Nawoczenski DA. Multi-joint foot kinetics during walking in people with Diabetes Mellitus and peripheral neuropathy. *J Biomech*. 2015;48:3679-84. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.08.020.
19. Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, Sangla KS, Buttner P, Golledge J. Gait parameters of people with diabetes-related neuropathic plantar foot ulcers. *Clin Biomech*. 2016;37:98-107.
20. Gomes A, Onodera A, Otuzi M, Pripas D, Mezzarane R, Sacco I. Electromyography and kinematic changes of gait cycle at different cadences in diabetic neuropathic individuals. *Muscle Nerve*. 2011;44:258-68. doi: 10.1002/mus.22051.
21. Ko SU, Stenholm S, Chia CW, Simonsick EM, Ferrucci L. Gait pattern alterations in older adults associated with type 2 diabetes in the absence of peripheral neuropathy--results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Gait Posture*. 2011;34:548-52.
22. Najafi B, Wrobel JS, Grewal G, Menzies RA, Talal TK, Zirie M, et al. Plantar Temperature Response to Walking in Diabetes with and without Acute Charcot: The Charcot Activity Response Test. *J Aging Res*. 2012;2012:140968. doi: 10.1155/2012/140968.
23. Barn R, Waaijman R, Nollet F, Woodburn J, Bus SA. Predictors of barefoot plantar pressure during walking in patients with diabetes, peripheral neuropathy and a history of ulceration. *PloS one*. 2015;10:e0117443.
24. Miyan Z, Waris N, MIBD. Association of vitamin B12 deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: a multicenter study, Karachi, Pakistan. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8:e001151. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001151.



Artigo Original

Avaliação do Impacto do Tratamento com Antivíricos de Ação Direta no Metabolismo da Glicose em Doentes com Infecção Crónica por Vírus da Hepatite C



Joana da Fraga Barreiro ^a, Dália Fernandes ^b, Maria Joana Santos ^{c,*}

^aEscola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal

^bServiço de Gastrenterologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^cAssistente Hospitalar, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-03-29

Accepted/Aceite: 2021-12-13

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Antivirais;
Diabetes Mellitus;
Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos;
Hepatite C Crónica/tratamento farmacológico.

Keywords:

Antiviral Agents;
Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions;
Hepatitis C, Chronic/drug therapy.

R E S U M O

Introdução: A literatura reporta uma associação entre a infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ou insulinoresistência. Curar a infeção crónica por VHC com interferão associa-se a melhoria de várias alterações hepáticas e metabólicas. Recentemente, o tratamento da infeção por VHC foi revolucionado pelo desenvolvimento de agentes antivíricos de ação direta (AAD), que possuem elevada probabilidade de eliminação sustentada do vírus. O principal objetivo deste trabalho é analisar o impacto do tratamento com AAD no metabolismo da glicose em doentes com infeção crónica por VHC e DM2/pré-diabetes.

Material e Métodos: Incluímos 138 doentes que realizaram erradicação vírica com AAD entre 1/1/2015 e 31/8/2019. Recolhemos variáveis para caracterização da amostra, relativas à infeção por VHC, *status* hepático e *status* metabólico.

Resultados: Cinquenta quatro doentes (39,1%) tinham alterações do metabolismo da glicose. Após a eliminação vírica, verificou-se uma melhoria significativa da fibrose hepática ($p=0,001$), diminuição significativa da ALT ($p<0,001$), AST ($p<0,001$) e GGT ($p=0,001$) e diminuição significativa da glicemia em jejum ($p<0,001$). A fibrose inicial correlacionou-se significativamente e de forma negativa com a variação da glicemia em jejum após o tratamento ($p=0,032$). Não foi possível encontrar preditores de melhoria do controlo glicémico.

Conclusão: Neste estudo, verificámos melhoria do controlo glicémico após a cura da infeção por VHC, assim como normalização dos parâmetros hepáticos analíticos e regressão da fibrose hepática. Estudos prospetivos devem ser realizados para averiguar a sustentabilidade desta resposta e identificar possíveis preditores da melhoria do controlo metabólico destes doentes.

Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment on Glucose Metabolism in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection

A B S T R A C T

Introduction: An association between hepatitis C virus (HCV) infection and type 2 diabetes mellitus (DM2) or insulin resistance has been reported. Curing HCV chronic infection with interferon is associated with an improvement in various hepatic and metabolic parameters. The treatment of HCV infection has recently been revolutionized by the development of direct-acting antiviral agents (DAAs), which have a high probability of sustained HCV elimination. The main aim of this study is to analyze the impact of DAA treatment on glucose metabolism in patients with chronic HCV infection and DM2/pre-diabetes.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mjoanasantos@hotmail.com (Maria Joana Santos)

Sete Fontes – São Victor 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao210014>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Material and methods: This study included 138 patients who underwent virus eradication with DAA between 1/1/2015 and 31/8/2019. We evaluated data for sample characterization, including HCV infection, liver and metabolic status related data.

Results: Fifty four patients (39.1%) had impaired glucose metabolism. Following viral clearance, there was a significant improvement in liver fibrosis ($p=0.001$), significant reduction in ALT ($p<0.001$), AST ($p<0.001$) and GGT ($p=0.001$) and fasting glucose ($p<0.001$). Initial fibrosis was negatively correlated with fasting glucose variation after treatment ($p=0.032$). We could not find any predictors of improved glycemic control.

Conclusion: In this study, there was an improvement in glycemic control after the cure of HCV infection, as well as normalization of analytical liver parameters and regression of hepatic fibrosis. Prospective studies should be performed to assess the sustainability of these improvements and identify possible predictors of improved metabolic control.

Introdução Hepatite C

A hepatite C é uma doença causada pelo vírus da hepatite C (VHC), que pode provocar hepatite aguda ou crônica. Cerca de 70% dos indivíduos infetados desenvolverão hepatite C crônica.¹ O objetivo primário do tratamento antivirico é curar a infeção, com a obtenção de resposta virológica sustentada (RVS), definida como ácido ribonucleico (RNA) do VHC indetetável às 12 ou 24 semanas após o fim do tratamento. A erradicação da infeção por VHC previne as suas complicações hepáticas e extra-hepáticas, melhora a qualidade de vida do doente e evita a sua transmissão. O tratamento desta infeção foi recentemente revolucionado pelo desenvolvimento de agentes antiviricos de ação direta (AAD), que possuem elevada probabilidade de eliminação sustentada do VHC.² Os esquemas terapêuticos anteriores, com interferão alfa peguillado (INF) e ribavirina, eram mal tolerados, tinham vários efeitos adversos e taxas de cura entre 40%-65%.³ Atualmente, todos os doentes com infeção por VHC devem ser considerados para tratamento com AAD, incluindo doentes que não responderam a tratamentos anteriores. A escolha do esquema terapêutico depende do genótipo do VHC, gravidade da doença hepática e existência de tratamento anterior.⁴

Diabetes, Pré-diabetes e Resistência à Insulina

A diabetes *mellitus* (DM) representa um grupo de doenças metabólicas que se caracterizam por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina.⁵ Diagnostica-se com valores de glicemia em jejum iguais ou superiores a 126 mg/dL, valores de glicose igual ou superior a 200 mg/dL numa prova de tolerância à glicose oral (PTGO) 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose, hemoglobina glicosilada (HbA1c) igual ou superior a 6,5% ou pela existência de sintomas clássicos de hiperglicemia com glicose plasmática igual ou superior a 200 mg/dL.

“Pré-diabetes” e “Hiperglicemia intermédia” são termos usados para classificar indivíduos que apresentam anomalia da glicemia em jejum (AGJ) (glicemia em jejum entre 100 e 125 mg/dL), tolerância diminuída à glicose (TDG) (glicemia entre 140 e 199 mg/dL numa PTGO 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose) e/ou HbA1c entre 5,7%-6,4%.⁶

Insulinorresistência (IR) define-se como uma resposta subnormal da glicose a concentrações normais de insulina endógena e/ou exógena. Está frequentemente associada a obesidade, mas pode resultar de várias outras causas.⁷ Representa um importante problema de saúde pública, uma vez que desempenha um papel central na fisiopatologia da DM2 e está ainda associada a aumento do risco cardiovascular, dislipidemia e síndrome metabólico.⁸

DM e VHC

Vários estudos mostraram existir uma associação significativa entre a infeção por VHC e a DM ou IR.⁹ A prevalência de DM2 em doentes com VHC positivo varia entre 2.9%-12.6% e cerca de 30% dos infetados com VHC têm anomalias do metabolismo da glicose (DM ou AGJ).¹⁰ A infeção crônica por VHC associa-se a um aumento da resistência periférica e hepática à insulina.¹¹ O VHC pode promover IR por vários mecanismos: inibição direta da via de sinalização da insulina no hepatócito; produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias; stress oxidativo; modulação de incretinas e disfunção de células beta do pâncreas.^{10,12,13} A presença de IR em doentes infetados com o VHC está associada a pior prognóstico, progressão da fibrose hepática, diminuição da resposta ao tratamento e maior risco de carcinoma hepatocelular.^{9,10,13}

A fibrose hepática severa e a cirrose podem, por si só, comprometer o metabolismo da glicose, mas não serão os únicos fatores a explicar a relação VHC/hiperglicemia, uma vez que na cirrose por outras causas, o risco de alterações do metabolismo da glicose é menor.⁹ Estudos sugerem que a eliminação do VHC em doentes com hepatite C crônica tratados com INF se associa a melhoria de várias alterações metabólicas, como redução de 2/3 do risco de incidência de DM2, independentemente da idade, presença de cirrose e pré-diabetes anterior ao tratamento.¹⁴ Por outro lado, em doentes sem resposta ao tratamento antivirico, verificou-se uma maior incidência de DM e IR.¹³ Contudo, permanece por esclarecer se o tratamento com fármacos antiviricos de ação direta tem o mesmo efeito a longo prazo na evolução da DM2.¹⁵

Este trabalho teve como objetivo analisar o impacto do tratamento com antiviricos de ação direta no metabolismo da glicose em doentes com infeção crônica por VHC e pré-diabetes/DM2, nomeadamente analisar a evolução longitudinal dos parâmetros hepáticos e metabólicos após o tratamento nos doentes com pré-diabetes/DM2 e determinar fatores preditivos de melhoria do metabolismo da glicose.

Material e Métodos

Realizámos um estudo observacional e retrospectivo, que incluiu os doentes com infeção crônica por VHC que realizaram erradicação com AAD entre 1/1/2015 e 31/8/2019, seguidos na consulta de Gastrenterologia do Hospital de Braga. Excluímos os doentes com impossibilidade de consulta do processo clínico ou perda de seguimento; ausência de registo que permitisse conclusões acerca do metabolismo da glicose anteriormente ao tratamento; coinfeção VHB; doença endócrina que potencialmente afetasse o metabolismo da glicose ou induzisse insulinorresistência; doentes sob corticoterapia; grávidas e doentes com DM que não tipo 2 ou cujo esquema terapêutico atual contemplasse interferão.

Apenas considerámos válidos valores de hemoglobina glicosilada em doentes sem hemoglobinopatias ou outras situações com elevado turnover eritrocitário que potencialmente afetassem o valor deste parâmetro.

Foram recolhidos, com recurso ao processo eletrónico dos doentes, dados relativos a:

- Demografia/dados antropométricos: sexo; idade à data do tratamento; Índice de Massa Corporal (IMC) inicial; peso antes e após tratamento com AAD.
- Infecção por VHC: tempo após diagnóstico de infecção até realização de tratamento; genótipo do VHC; tratamentos prévios; esquema terapêutico atual com AAD; carga vírica antes e após tratamento.
- Citólise e função hepática (antes e após fim de tratamento antivírico): Aspartato aminotransferase (AST); Alanina aminotransferase (ALT); Bilirrubina total (BT); Albumina; rácio normalizado internacional (INR); Fosfatase alcalina (FA); Gama glutamil transferase (GGT). Dada a natureza retrospectiva do estudo, consideraram-se valores até 15 meses antes do tratamento e 3-15 meses após conclusão do mesmo.
- Fibrose hepática: avaliada por elastografia hepática transitória (Fibroscan[®]) antes e após fim do tratamento; consideraram-se os valores mais próximos do início e fim do tratamento.
- Metabolismo da glicose prévio: diagnóstico prévio de DM2 ou pré-DM2 ou critérios diagnósticos com base em dados existentes no processo clínico
- Tratamento para DM2 (antes e após fim de tratamento antivírico):
- Controlo glicémico (antes e após fim de tratamento antivírico): glicose em jejum e HbA1c. Consideraram-se valores antes do tratamento até um período máximo de 15 meses e entre 3-15 meses após término do mesmo. Foram excluídas análises em contexto de urgência/ internamento hospitalar. Nos doentes diabéticos com valores de HbA1c e cujo esquema terapêutico antivírico incluía ribavirina foi avaliada a presença de anemia hemolítica de forma a assegurar a veracidade desse valor.

Nas variáveis quantitativas contínuas avaliámos a existência de distribuição normal através do histograma e teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição não normal são apresentadas com mediana, percentil 25, percentil 75 e valores mínimo e máximo. As variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas com média, desvio padrão e valores mínimo e máximo. Para variáveis categóricas, apresentam-se número absoluto e percentagem. Para comparar variáveis contínuas e ordinais no mesmo grupo em dois tempos diferentes utilizámos o teste de Wilcoxon. Para comparar variáveis contínuas e ordinais entre dois grupos independentes utilizámos o teste de Mann-Whitney e teste *t* de Student. Para comparar variáveis nominais entre dois grupos utilizámos o teste do qui quadrado e o teste exato de Fisher. Recorremos à correlação de Spearman para averiguar relação entre 2 variáveis contínuas de distribuição não normal e 1 variável contínua e 1 variável ordinal. Esta relação foi considerada proporcional quando o sinal é positivo e inversa quando negativo, baixa quando *r* inferior a 0,3, moderada quando *r* entre 0,3 e 0,7 e elevada quando *r* superior a 0,7. Por último, procedemos à construção de modelos de regressão logística para determinar fatores preditores de uma redução $\geq 7\%$ na glicemia em jejum no período de *follow-up* pós-tratamento. Realizámos a análise estatística através do *software* IBM SPSS[®] versão 26.0. Considerámos um intervalo de confiança de 95%, com significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Analisámos 330 processos de doentes propostos para tratamento com antivíricos de ação direta entre 1/1/2015 e 31/8/2019. Destes, 157 não possuíam análises anteriores ao tratamento que permitissem conclusões acerca do metabolismo da glicose; 6 não se inseriram no período de *follow-up*; 7 realizaram esquemas que contemplavam interferão; 1 tinha coinfeção com VHB; 17 não realizaram ou não concluíram tratamento; 1 tinha diabetes tipo 1; 1 não tinha informação no processo clínico e 2 tiveram perda de seguimento. Analisámos os processos dos 138 restantes doentes, sendo que 54 (39,1%) apresentavam alterações do metabolismo da glicose (pré-DM ou DM2), pelo que foram incluídos neste estudo. Trinta e um (22,5%) tinham critérios de pré-DM2 e 16,6% tinham DM2. Todos os doentes com pré-DM2 apresentavam alteração da glicose em jejum. No grupo de doentes com DM2, 21 estavam medicados, a maioria com apenas 1 fármaco, sendo a metformina (52,4%) e os iDPP4 (52,4%) as classes farmacológicas mais usadas.

A **Tabela 1** mostra as características demográficas, relacionadas com a infeção por VHC, *status* hepático e metabólico prévios ao tratamento dos 138 doentes analisados e, mais concretamente, dos 54 doentes com alterações do metabolismo da glicose. O genótipo mais comum foi o genótipo 1a (39,1%), constatando-se que 102 doentes (73,9%) possuíam genótipo 1 ou um dos seus subtipos (1, 1a ou 1b). Por sua vez, na escolha do esquema terapêutico verificámos que a grande maioria realizou LED+SOF (63%), sendo que 117 doentes (84,6%) ledisipasvir + sofosbuvir (LED + SOF) realizaram esquemas que incluíram SOF. Setenta e um por cento dos doentes nunca tinha realizado tratamento prévio.

Quando comparado o grupo com alterações do metabolismo da glicose com o grupo sem estas alterações, verificámos que no primeiro grupo havia uma percentagem significativamente maior de homens ($p=0,015$), doentes mais velhos (56,4 *versus* 52,4, $p=0,031$) e cirrose hepática (41,7% *versus* 24,7%, $p=0,002$) (**Tabela 1**).

No grupo com DM2 também se verificou uma maior percentagem de homens, valores mais elevados de glicemia em jejum, colestatase mais acentuada e marcadores de função hepática mais deteriorados (GGT $p=0,024$, FA $p=0,39$), com valores de INR aumentados ($p=0,014$) e de albumina diminuídos ($p < 0,001$) e maior prevalência de cirrose (21,4% *versus* 70%, $p < 0,001$). (**Tabela 1**)

Evolução longitudinal dos parâmetros hepáticos e metabólicos após o tratamento em doentes com alteração do metabolismo da glicose

Trinta doentes com AGJ (96,8%) e 21 doentes (91,3%) com DM2 tiveram RVS ($p=0,569$). Os restantes 3 doentes não tiveram RVS, pelo que foram excluídos da análise posterior. Verificámos uma diminuição significativa da carga vírica após conclusão do tratamento ($p < 0,001$). A **Tabela 2** mostra a evolução *status* hepático antes e após tratamento nos doentes com alteração do metabolismo da glicose. Os parâmetros ALT, AST e GGT melhoraram significativamente após a realização do tratamento, quer nos doentes com alteração da glicose em jejum, quer nos doentes com DM2 (**Fig. 1**). Também a fibrose hepática diminuiu significativamente após conclusão do tratamento, em todos os subgrupos analisados, verificando-se que globalmente aumentou o número de indivíduos em estadios F0/F1 e diminuiu o número de indivíduos em estadios F4 (**Fig. 2**). No que concerne aos valores de FA, BT, albumina e INR não verificámos alterações significativas após conclusão do tratamento, excetuando a FA

Tabela 1. Características demográficas, relativas à infeção por VHC, status hepático e status metabólico pré-tratamento dos doentes sujeitos a tratamento antivirico.

Características demográficas	Alterações do metabolismo da glicose			Doentes com alterações do metabolismo da glicose (n=54)		
	Não (n=84)	Sim (n=54)	P	AGJ (n=31)	DM2 (n=23)	P
Sexo						
Masculino	54 (64,3%)	45 (83,3%)	0,015	23 (74,2%)	22 (95,7%)	NS
Feminino	30 (35,7%)	9 (16,7%)		8 (25,8%)	1 (4,3%)	
Idade (anos)*	52,4 ± 11,9 (26-85)	56,4 ± 10,1 (32-82)	0,037	55 ± 10 (32-78)	58,1 ± 10,3 (43-82)	NS
Infeção VHC						
Tempo desde diagnóstico até tratamento (anos)**	n=59 17 (5-21) (1-29)	n=41 8 (3-21,5) (1-32)	NS	n=24 7,5 (3,3-21)(1-32)	n=17 16 (1,5-25)(1-31)	NS
Carga vírica (UI)**	n=82 1860630 (392912,8-4740446,3) (482-32300682)	n=53 2725988 (509260-4437748) (128-24374591)	NS	n=31 3154937 (877436-4909393) (19133-24374591)	n=22 2233939,5 (927056,75-3544540) (128-9270580)	NS
Status hepático pré-tratamento						
AST (UI/L)**	n=79 53 (28-80) (13-340)	n=52 61,5 (37,8-82,3) (16,0-331,0)	NS	n=29 50 (37-83,5) (19-331)	n=23 64 (43-84) (16-138)	NS
ALT (UI/L)**	n=78 87 (50-140) (16-458)	n=52 99,5 (55-138,8) (26,0-388,0)	NS	n=29 98 (56-141,5) (26-388)	n=23 112 (54-138) (27-256)	NS
GGT (UI/L)**	n=67 85 (36-131) (14-1216)	n=46 114,5 (71,0-196,0) (20,0-1027,0)	0,011	n=27 103 (51-120) (20-539)	n=19 167 (84-252) (36-1027)	0,024
FA (UI/L)**	n=67 83 (69-102) (34-212)	n=46 75,5 (64,8-95,3) (38,0-274,0)	NS	n=26 69,5 (62,5-85,3) (53-139)	n=20 87 (70,3-123) (38-274)	0,039
BT (mg/dL)**	n=72 0,6 (0,5-0,8) (0,2-3,1)	n=49 0,7 (0,5-0,8) (0,4-1,5)	NS	n=28 0,7 (0,5-0,8) (0,4-1,1)	n=21 0,7 (0,5-0,9) (0,4-1,5)	NS
Albumina (mg/dL)**	n=63 4,0 (3,7-4,1) (1,2-4,7)	n=44 3,9 (3,7-4,2) (3,3-4,7)	NS	n=25 4,1 (3,9-4,3) (3,3-4,7)	n=19 3,7 (3,6-3,9) (3,3-4,3)	<0,001
INR**	n=63 1,10 (1,00-1,20) (0,85-3,10)	n=39 1,0 (1,0 - 1,1) (0,9-1,2)	0,014	n=23 1,00 (1,00-1,03) (0,90-1,100)	n=16 1,07 (1,00-1,10) (0,90-1,20)	0,014
Fibrose hepática						
F0/F1	n=73 33 (45,2%)	n=48 10 (20,8%)		n=28 9 (32,1%)	n=20 1 (5%)	
F1	4 (5,5%)	-		-	-	
F1/F2	7 (9,6%)	2 (4,2%)		2 (7,1%)	-	
F2	3 (4,1%)	3 (6,3%)	0,002	3 (10,7%)	-	<0,001
F2/F3	1 (1,4%)	1 (2,1%)		-	1 (5%)	
F3	4 (5,5%)	11 (22,9%)		7 (25%)	4 (20%)	
F3/F4	3 (4,1%)	1 (2,1%)		1 (3,6%)	-	
F4	18 (24,7%)	20 (41,7%)		6 (21,4%)	14 (70%)	
Status metabólico pré-tratamento						
Índice de massa corporal (kg/m²)**	n=61 24,8 (22,0-28,8) (18,6-36,5)	n=39 25,1 (22,8-29,0) (16,5-45,4)	NS	n=21 27,6 (23,5-29,5) (16,5-35,3)	n=18 24,31 (22,0-27,0) (16,7-45,4)	NS
Índice de massa corporal (kg/m²) em categorias						
Baixo peso	n=61 -	n=39 2 (5,1%)		n=21 1 (4,8%)	n=18 1 (5,6%)	
Peso normal	32 (52,5%)	17 (43,6%)		8 (38,1%)	9 (50%)	
Excesso de peso	18 (29,5%)	13 (33,3%)	NS	8 (31,8%)	5 (27,8%)	NS
Obesidade grau I	10 (16,4%)	5 (12,8%)		3 (14,3%)	2 (11,1%)	
Obesidade grau II	1 (1,6%)	1 (2,6%)		1 (4,8%)	-	
Obesidade grau III	-	1 (2,6%)		-	1 (5,6%)	
Peso (kg)**	n=62 67,4 (61,8-82,5) (50-108,5)	n=39 70 (64-85) (45-128)	NS	n=31 71,4 (65,5-92) (45-114)	n=19 67,5 (60-73,9) (50-128)	NS
Glicemia em jejum (mg/dL)**	n=83 87 (80-92) (62-99)	n=50 108 (103-131,5) (74-257)	<0,001	n=31 105 (103-111) (100-126)	n=19 141 (121-189) (74-257)	<0,001
HbA1c (%)**	n=3 5,2 (4,9-) (4,9-5,2)	n=19 6,5 (5,8-7,3) (5,4-9,2)	0,006		n=19 141 (121-189) (74-257)	

* Média ± desvio padrão (mínimo-máximo) ** Mediana (percentis 25 - 75) (mínimo - máximo); VHC: vírus da hepatite C AAD: antiviricos de ação direta IFN: interferon AST: aspartato aminotransferase ALT: alanina aminotransferase GGT: gama glutamil transferase FA: fosfatase alcalina BT: bilirrubina total INR: razão normalizada internacional HbA1c: hemoglobina glicosilada NS: não significativo

Tabela 2. Comparação do status metabólico antes e após tratamento.

Status metabólico	Antes	Após	p
Glicemia em jejum (mg/dL)**			
Todos (N=27)	111 (104-126)(101-197)	101 (91-115)(68-178)	<0,001
Pré DM2 (n=17)	108,0 (103,5-113,5)(102,0-121,0)	100,0 (92,0-106,5)(68,0-117,0)	0,002
DM2 (n=10)	132 (117,0-177,8)(101,0-197,0)	114,5 (90,5-128,5)(77,0-178,0)	0,007
HbA1c (%)**			
DM2 (n=11)	6,1 (5,8-6,9)(5,5-7,7)	5,9 (5,7-6,2)(5,2-6,7)	NS
Peso (kg)**			
Todos (n=26)	72,9 (66,8-93,5)(58,0-128,0)	74,9 (67,1-91,3)(57,0-115,0)	NS
AGJ (n=16)	74,0 (67,3-96,5)(58,3-114,5)	74,9 (68,5-93,0)(62,0-115,0)	NS
DM2 (n=10)	72,8 (61,5-88,5)(58,0-128,0)	75,4 (64,0-91,3)(57,0-108,0)	NS

** Mediana (percentis 25 – 75) (mínimo – máximo); HbA1c: hemoglobina glicosilada NS: não significativo

no subgrupo de doentes diabéticos que se mostrou significativamente menor ($p=0,011$).

Seguidamente, procedemos à comparação dos parâmetros metabólicos antes e após o tratamento com AAD (Tabela 2). Foram excluídos desta comparação 6 doentes: 2 não tinham informação acerca da medicação no período pós-tratamento; 2 não tiveram RVS e 2 sofreram intensificação da terapêutica hipoglicemiante. Dos restantes 17 doentes avaliados, constatámos que 2 diminuíram o número de fármacos realizado para controlo da DM2 e 15 mantiveram a terapêutica.

Assim, no total, 27 doentes tinham valores de glicemia em jejum e 11 HbA1c antes e após o tratamento. Verificámos que o valor da glicose em jejum melhorou significativamente após o tratamento. A HbA1c não foi significativamente diferente, no entanto a sua mediana após tratamento foi inferior à mediana pré-tratamento (5,9% vs 6,1%; $p>0,05$). Não houve diferenças significativas no peso antes e após o tratamento (Tabela 2).

Determinar Fatores Preditivos de Melhoria do Metabolismo da Glicose

Verificámos que a fibrose antes do tratamento se relacionou significativamente e de forma inversa com a variação da glicose em jejum, isto é, quanto menor a fibrose inicial, maior foi a variação da glicose com o tratamento. Não encontramos correlações significativas da variação da glicose com outras variáveis (Tabela 3).

Na tentativa de determinar eventuais fatores associados à melhoria do metabolismo da glicose após cura do VHC, analisámos a variação do valor de glicose em jejum antes e após o tratamento antivírico. A mediana da variação da glicose em jejum global foi de -12 mg/dL, tendo sido significativamente mais elevada nos doentes com DM2 (-17,5 mg/dL; (P25 - 44,5; P75 -12) (mínimo - 74; máximo - 4) do que nos doentes com AGJ (- 8 mg/dL) (P25 -13; P75 -1) (mínimo - 39; máximo - 4) ($p=0,021$).

Procedemos a uma análise de regressão longitudinal para avaliar eventuais fatores preditores de melhoria da glicemia em jejum após o tratamento com AAD. Considerámos o outcome “variação

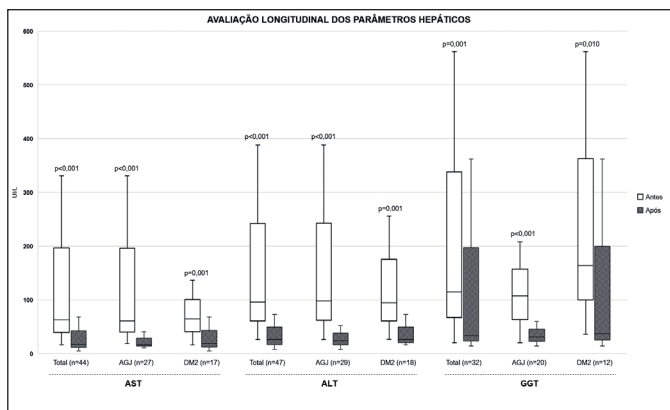


Figura 1. Avaliação longitudinal dos parâmetros hepáticos.

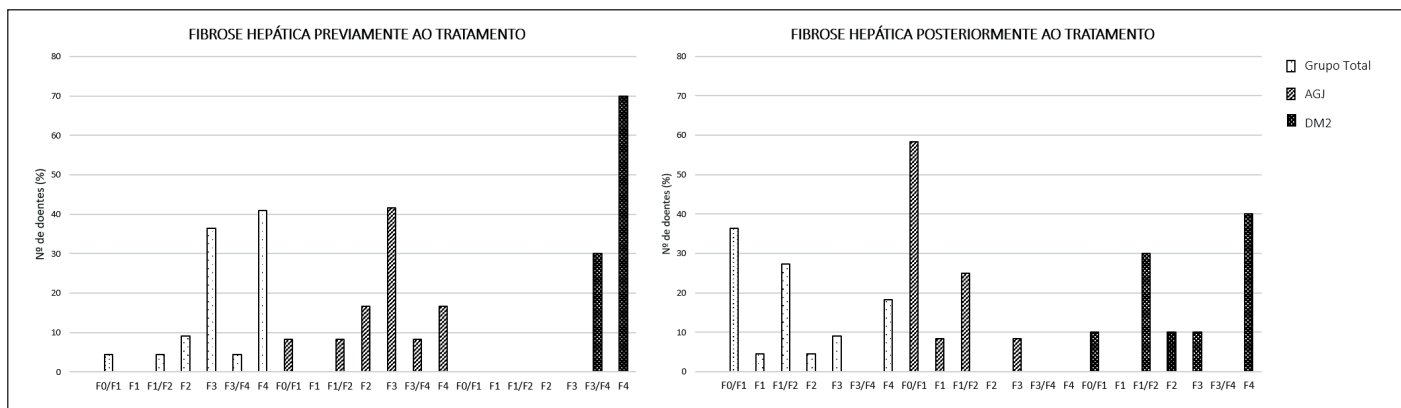


Figura 2. Avaliação longitudinal da fibrose hepática (grupo total: $p=0,001$, AGJ: $p=0,005$, DM2: $p=0,027$)

Tabela 3. Correlação entre a variação da glicose em jejum após o tratamento e características demográficas, relacionadas com a infeção por VHC, parâmetros hepáticos e metabólicos.

	<i>r</i>	<i>p</i>
Idade (n=27)	-0,044	NS
Peso prévio (n=22)	-0,003	NS
Tempo desde diagnóstico até tratamento (n=19)	-0,259	NS
Carga vírica prévia (n=27)	-0,155	NS
AST prévia (n=27)	-0,255	NS
ALT prévia (n=27)	-0,077	NS
G-GT prévia (N=24)	-0,346	NS
Fibrose prévia (n=22)	-0,459	0.032
ΔPeso (n=19)	-0,027	NS
ΔAST (n=26)	0,282	NS
ΔALT (n=27)	0,025	NS
ΔG-GT (N=18)	0,110	NS

* Média ± desvio padrão (mínimo-máximo) ** Mediana (percentis 25 – 75) (mínimo – máximo); AST: aspartato aminotransferase ALT: alanina aminotransferase GGT: gama glutamil transferase NS: não significativo

percentual da glicemia em jejum >7%”, uma vez que este valor correspondia à mediana da variação da glicose em jejum no grupo em que esta foi menor (doentes com AGJ: variação mediana da glicemia em jejum: 8 mg/dL, correspondendo a uma variação percentual de 7%). Construímos vários modelos de regressão logística univariada para analisar eventuais fatores preditores deste *outcome*. Considerámos potenciais preditores características demográficas, tempo de infeção pré-tratamento, carga vírica pré-tratamento, parâmetros hepáticos que sofreram melhoria significativa com o tratamento, assim como as suas respetivas variações (valor após tratamento – valor pré-tratamento) e parâmetros metabólicos considerados relevantes (glicose em jejum prévia, peso prévio e variação do peso). Nenhum destes parâmetros foi identificado como preditor do *outcome* definido (Tabela 4).

Discussão

A infeção por VHC é uma causa *major* de doença hepática crónica.⁴ Atualmente, com os novos esquemas terapêuticos compostos por AAD, que apresentam um perfil de segurança favorável, tem-se verificado um aumento significativo na obtenção de resposta virológica sustentada, que se aproxima de 100%.¹⁶ A cura da infeção associa-se a melhoria da necroinflamação hepática e fibrose, e ainda

Tabela 4. Modelos de regressão logística univariada tendo como *outcome* a redução de, pelo menos, 7% no valor da glicemia em jejum após o tratamento antivírico.

	Redução da glicemia em jejum ≥7%		<i>p</i>	OR	95% IC
	Não	Sim			
Sexo	n=10	n=17			
Masculino	8 (80%)	15 (88,2%)	NS	0,533	0,063-4,531
Feminino	2 (20%)	2 (11,8%)			
Idade*	n=10	n=17			
	55,6±12,1 (32-75)	57,53±12,2 (40-82)	NS	1,014	0,948-1,085
Tempo desde diagnóstico até tratamento**	n=8	n=11			
	2,5 (1-20,8) (1-21)	12 (5-20) (3-32)	NS	1,067	0,963-1,183
Carga vírica antes**	n=10	n=17			
	3138821 (111229,3-5738802,8) (66953-9270580)	2169868 (1270739,5-4136787) (128-13487898)	NS	1,000	1,000-1,000
AST (UI/L)**	n=10	n=17			
	43 (22,3-62,5) (19-72)	67 (39,5-87)(16-320)	NS	1,033	0,996-1,073
ΔAST**	n=10	n=16			
	-21,5 (-40,3;-8,3) (-56;-5)	-48 (-71,3;-23,5)(-283;25)	NS	0,976	0,945-1,008
ALT (UI/L)**	n=10	n=17			
	77,5 (48,3-112,8) (27-133)	94 (51-178) (27-388)	NS	1,011	0,995-1,028
ΔALT**	n=10	n=17			
	-54,5 (-84,5;-25) (-109;-15)	-67 (-145;-23) (-358;25)	NS	0,992	0,978-1,006
GGT (UI/L)**	n=9	n=15			
	63 (45,3-137) (20-423)	115 (65-208) (34-507)	NS	1,003	0,995-1,012
ΔGGT**	n=9	n=9			
	-42 (-108;-16) (-399;-6)	-79 (-166,5;- 40,5) (-257;110)	NS	1	0,991-1,009
Fibrose hepática pré- tratamento	n=10	n=17			
F0/F1	2 (22,2%)	2 (15,4%)			
F1/F2	2 (22,2%)	-			
F2	1 (11,1%)	1 (7,7%)	NS	1,301	0,928-1,823
F3	2 (22,2%)	2 (15,4%)			
F4	2 (22,2%)	8 (61,5%)			
Melhoria da fibrose hepática	n=5	n=9			
Sim	4 (80%)	6 (66,7%)	NS	0,5	0,037-6,683
Glicose em jejum antes (mg/dL)**	n=10	n=17			
	110,5 (103,5-118) (102-174)	111 (104,5-132) (101-197)	NS	1,013	0,977-1,049
Peso antes (kg)**	n=9	n=13			
	72 (66-92) (62-98)	74,5 (-61,2-98,5)(50-128)	NS	1,007	0,961-1,056
Variação do peso (kg)**	n=8	n=11			
	-0,7 (-6,5;2) (-10;2,3)	-1 (-3,5;3,7) (-20;5,5)	NS	1,018	0,872-1,188

* Média ± desvio padrão (mínimo-máximo) ** Mediana (percentis 25 – 75) (mínimo – máximo); AST: aspartato aminotransferase ALT: alanina aminotransferase GGT: gama glutamil transferase NS: não significativo

reversão da maioria das manifestações extra-hepáticas associadas ao VHC.⁴ Assim, este estudo pretendeu avaliar o impacto dos AAD na eventual melhoria do metabolismo da glicose.

No presente estudo foram analisados 138 doentes sujeitos a erradicação vírica com AAD no Hospital de Braga entre 2015 e 2019, sendo que 70% destes doentes nunca tinham sido tratados para a infeção por HCV. Trinta e um por cento apresentavam cirrose e cerca de metade tinham excesso de peso ou obesidade. Trinta e nove por cento tinham alterações do metabolismo da glicose, tendo 22,5% AGJ e 16,6% DM2, valores consistentes com os dados reportados na literatura.^{10,17}

Os doentes com alterações do metabolismo da glicose tinham maior grau de fibrose e uma prevalência superior de cirrose comparativamente aos doentes sem alterações do metabolismo da glicose (42% vs 24%). Estes doentes tinham ainda níveis mais elevados de GGT e maior compromisso da função hepática. A associação entre fibrose hepática e insulinoresistência/hiperglicemia parece ser bidirecional, já que a insulinoresistência parece ser fator preditor independente de fibrose hepática avançada¹⁸ e a fibrose hepática severa e cirrose, por sua vez, foram associadas ao desenvolvimento de DM2.^{11,13} Assim se poderá explicar o pior perfil hepático e a maior prevalência de fibrose avançada e cirrose nos doentes com DM2 relativamente aos doentes com AGJ, que se encontrou neste estudo.

Com a eliminação vírica, verificada na quase totalidade dos doentes, houve diminuição da fibrose e do nível das transaminases e da GGT, o que traduz uma melhoria precoce da doença hepática pré-existente, tal como reportado na literatura.^{4,15,19} A cura da infeção associou-se, também, a uma melhoria do *status* metabólico, com redução significativa do valor da glicose em jejum. A melhoria da glicose em jejum ocorreu independentemente do peso, que não sofreu alterações significativas. Estes resultados estão descritos, principalmente em populações de doentes com DM2.^{15,17,20-22} Também se verificou uma diminuição do valor de HbA1c nos doentes com DM2, ainda que sem significado estatístico, porventura pelo reduzido número de doentes e/ou pelo facto de a maioria dos doentes diabéticos já ter valores de HbA1c prévios no objetivo terapêutico. Há estudos que reportam melhoria dos valores de HbA1c após o tratamento,^{15,20,23} mas esta conclusão ainda não é consensual.^{24,25}

A correlação inversa encontrada entre o grau de fibrose hepática antes do tratamento e variação de glicose após o tratamento parece apontar para uma maior capacidade de reversão da alteração do metabolismo da glicose nos doentes com menor grau de atingimento hepático, o que está de acordo com outro estudo que verificou associação entre a severidade da doença hepática segundo a classificação de Child Pugh e melhoria do controlo glicémico.²⁶

No entanto, o facto de não se ter encontrado correlação entre a variação da glicose e outros parâmetros hepáticos pré-tratamento e a sua variação com o tratamento, pode apontar para que não seja apenas pela melhoria do *status* hepático que se verifica a melhoria metabólica. Não se pode excluir a existência de outros mecanismos que expliquem a relação entre a infeção por VHC e as alterações do metabolismo da glicose.¹⁰⁻¹³ Um estudo recente corrobora esta conclusão, pois demonstra uma melhoria significativa do controlo glicémico em pacientes com hepatite C crónica, mesmo quando se encontram em estadios de cirrose hepática.²⁷

Não foi possível identificar preditores de atingimento do *outcome* definido por diminuição da glicemia em jejum superior ou igual a 7%. Tal pode ter ocorrido pelo reduzido número de doentes ou porque o *outcome* definido não é o que melhor reflete a associação entre as variáveis estudadas e a melhoria da glicose em jejum. A possibilidade de, em estudos futuros, incluir um maior número

de doentes, poderá permitir a utilização de modelos de regressão linear, usando como *outcome* a variação absoluta ou percentual da glicose sem definir *cut-offs*, o que pode permitir encontrar eventuais associações.

Limitações do Estudo

As conclusões deste estudo são limitadas por vários fatores, nomeadamente, e com maior peso, o reduzido tamanho amostral, juntamente com o seu carácter retrospectivo. Para além disso, há poucos dados relativos aos valores da HbA1c, o que poderia contribuir para uma melhor avaliação da evolução do controlo glicémico. A utilização de um valor de glicemia em jejum pré-tratamento e um valor de glicemia em jejum após o tratamento é também uma limitação deste trabalho, pois não permitem averiguar a sustentabilidade da resposta metabólica à eliminação do vírus. Por último, alterações do estilo de vida, como melhoria da dieta ou prática de exercício físico, não foram avaliadas, apesar de poderem ter um papel importante no controlo glicémico.

Assim, estudos prospectivos devem ser desenvolvidos no sentido de averiguarem a sustentabilidade desta resposta após cura da infeção por VHC e identificar possíveis preditores do alcance de uma melhoria no controlo metabólico destes doentes. A criação de protocolos de avaliação metabólica prospectiva nestes doentes permitirá analisar com maior detalhe a melhoria do controlo glicémico que parece acompanhar a cura da infeção por VHC e esclarecer melhor o mecanismo que lhe está subjacente.

Conclusão

Nesta população de doentes com infeção por HCV e alterações do metabolismo da glicose, verificou-se uma melhoria do controlo glicémico após a eliminação da infeção por HCV, quer em doentes com DM2, quer em doentes com alteração da glicemia em jejum. Os parâmetros hepáticos analíticos normalizaram e ocorreu regressão da fibrose, o que pode ter contribuído para a melhoria da disfunção metabólica.

É crescente a evidência de que curar a infeção por VHC com AAD tem impacto na melhoria do controlo glicémico em doentes com DM2 e pré-DM2. São, no entanto, necessários mais estudos para esclarecer com maior precisão os mecanismos subjacentes a esta melhoria. Por último, a eliminação do vírus, se feita precocemente, poder eventualmente evitar aparecimento de novos casos de pré-DM2 e DM2 associados a esta infeção.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Who.int. Hepatitis C. [consultado em 2019 agosto 26] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>
2. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther.* 2018;183:118-126. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.009.
3. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection. Geneva: WHO;2016.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69:461-511. doi: org/10.1016/j.jhep.2018.03.026
5. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 27: S5-S10. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s5
6. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42:S13-S28. doi.org/10.2337/dc19-S002
7. UpToDate. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum [consultado em 2019 agosto 26] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinicalspectrum#H2>
8. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard J. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab.* 2011;37:179-88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.01.002
9. Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1697-711. doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1697.
10. Gastaldi G, Goossens N, Clément S, Negro F. Current level of evidence on causal association between hepatitis C virus and type 2 diabetes: A review. *J Adv Res.* 2017;8:149-59. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.003.
11. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci.* 2016;61:371-80. doi: 10.1007/s10620-015-3907-2.
12. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis.* 2017;21:475-86. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.004.
13. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front Endocrinol.* 2015;6:134. doi: 10.3389/fendo.2015.00134.
14. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig Liver Dis.* 2016;48:105-11. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.016.
15. Attia M, Hashim A, Kandeel H, Hendy O, El-Mola K, El-Raey F. Effect of new direct-acting antiviral drugs on insulin resistance and glycemic control after treatment of chronic hepatitis C virus infection in type 2 diabetic patients. *Al-Azhar Assiut Med J.* 2017;15:187. doi: 10.4103/AZMJ.AZMJ_7_18
16. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:7-13. doi: 10.1111/liv.13673.
17. Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, Burgermeister E, Teufel A, Ebert MP, et al. Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27:281-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.daa.
18. Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yılmaz H, Dündar B. Relationship between aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and carotid intima-media thickness in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:182-8. doi: 10.4274/Jcrpe.891.
19. Persico M, Rosato V, Aglitti A, Precone D, Corrado M, De Luna A, et al. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antivir Ther.* 2018;23:129-38. doi: 10.3851/IMP3186.
20. Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. *J Med Virol.* 2018;90:320-27. doi: 10.1002/jmv.24954.
21. Pavone P, Tieghi T, d'Ettore G, Lichtner M, Marocco R, Mezzaroma I, et al. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:462.e1-3. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.030.
22. Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose Metabolism Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:6095097. doi: 10.1155/2018/6095097.
23. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care.* 2017;40:1173-80. doi: 10.2337/dc17-0485.
24. Chaudhury CS, Sheehan J, Chairez C, Akoth E, Gross C, Silk R, Kattakuzhy S, Rosenthal E, Kottlil S, Masur H, Hadigan C. No Improvement in Hemoglobin A1c Following Hepatitis C Viral Clearance in Patients With and Without HIV. *J Infect Dis.* 2017;217:47-50. doi: 10.1093/infdis/jix517.
25. Stine JG, Wynter JA, Niccum B, Kelly V, Caldwell SH, Shah NL. Effect of Treatment with Direct Acting Antiviral on Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2017;16:215-20. doi: 10.5604/16652681.1231581.
26. Dawood AA, Nooh MZ, Elgamel AA. Factors Associated with Improved Glycemic Control by Direct-Acting Antiviral Agent Treatment in Egyptian Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 4. *Diabetes Metab J.* 2017;41:316-21. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.316.
27. Lanini S, Bartolini B, Taibi C, Agresta A, Garbuglia AR, Montaldo C, et al. Early improvement of glycaemic control after virus clearance in patients with chronic hepatitis C and severe liver fibrosis: a cohort study. *New Microbiol.* 2019;42:139-44.



Artigo Revisão

Impacto da Glicemia Pós-Prandial e Otimização da Dosagem de Insulina em Refeições Ricas em Proteína e Gordura na Diabetes Tipo 1



Tatiana Fernandes ^{a,*}, Ana Faria ^a, Helena Loureiro ^a

^a Instituto Politécnico de Coimbra, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-04-25

Accepted/Aceite: 2021-10-26

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 1;
Gorduras na Dieta;
Insulina/administração e dosagem;
Período Pós-Prandial;
Proteínas na Dieta;
Refeições.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 1;
Dietary Fats;
Dietary Proteins;
Insulin/administration & dosage;
Meals;
Postprandial Period.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.
E-Mail: tatiana.fm91@gmail.com (Tatiana Fernandes)
Rua 5 de outubro - S.Martinho Bispo,
3046-854 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar210019>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

R E S U M O

O efeito hiperglicémico pós-prandial dos hidratos de carbono tem contribuído para que seja o nutriente mais estudado em indivíduos com diabetes tipo 1. Contudo, outros macronutrientes, como a proteína e a gordura podem afetar significativamente a glicémia pós-prandial.

O método da contagem de hidratos de carbono permite flexibilidade na composição das refeições, porém atingir um adequado controlo glicémico é um desafio para indivíduos com diabetes tipo 1, especialmente quando realizam refeições com considerável conteúdo de proteína e gordura.

Este artigo de revisão tem como objetivo analisar a evidência sobre o efeito de refeições ricas em proteína e gordura na resposta glicémica pós-prandial e identificar métodos alternativos de dosagem de insulina neste tipo de refeições em indivíduos com diabetes tipo 1.

Após o consumo de refeições mistas ocorre redução do aumento da glicémia pós-prandial precoce e hiperglicémia pós-prandial tardia. Nos últimos anos têm surgido estratégias e algoritmos promissores com o objetivo de melhorar os níveis de glicémia após o consumo de refeições mistas, como a contagem de unidades de proteína e gordura, além dos hidratos de carbono, e a administração de insulina em bolus de onda dupla em terapia com bomba infusora de insulina.

Impact of Postprandial Glycemia and the Optimization of Insulin Dosage in Protein and Fat-Rich Meals with Type 1 Diabetes

A B S T R A C T

The postprandial hyperglycemic effect of carbohydrates has contributed to making it the most studied nutrient in individuals with type 1 diabetes. However, other macronutrients, such as protein and fat, can significantly affect postprandial glycemia.

The method of carbohydrate counting allows flexibility in the composition of meals; however, achieving adequate glycemic control is a challenge for individuals with type 1 diabetes, especially when they eat meals with considerable protein and fat content.

This review article aims to analyze the evidence of the effect of meals rich in protein and fat on the postprandial glycemic response, and to identify alternative methods of insulin dosing in this type of meals in individuals with type 1 diabetes.

After the consumption of mixed meals, there is a reduction in the increase in early postprandial glycemia and late postprandial hyperglycemia. In recent years, promising strategies and algorithms have emerged with the aim of improving blood glucose levels after the consumption of mixed meals, such as the count of protein and fat units, beyond the carbohydrates, and the administration of insulin in a bolus of dual-wave with an insulin infusion pump.

Introdução

A diabetes tipo 1 (DT1) resulta da destruição autoimune das células beta pancreáticas que por norma causam deficiência absoluta de insulina.¹ É responsável por 5% a 10% dos casos de diabetes.¹

Os indivíduos com DT1 consideram a alimentação como o maior desafio no tratamento e controlo da doença dado que não existe um padrão alimentar único.¹ Segundo a American Diabetes Association (ADA),¹ a terapêutica médica nutricional (termo designado pela ADA) desempenha um papel absoluto no controlo da diabetes, considerando-se que cada indivíduo deva estar ativamente envolvido na educação, autocontrolo e planeamento do tratamento, incluindo a definição de um plano alimentar individualizado desenvolvido por um Nutricionista.² A terapêutica médica nutricional (TMN) individualizada está associada a uma diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c) entre 1,0% a 1,9%, considerando-a como componente eficaz no tratamento e controlo da DT1.^{1,2}

A TMN em adultos com diabetes *mellitus* tem como principais objetivos: promover um padrão alimentar saudável baseado na ingestão variada de alimentos ricos em nutrientes e porções apropriadas, no sentido de melhorar a saúde em geral e, também, conseguir e manter um peso corporal saudável, adquirir e manter um adequado controlo glicémico, pressão arterial e perfil lipídico, e atrasar e prevenir complicações da diabetes.¹

A ingestão de hidratos de carbono (HC) afeta a resposta da glicose no sangue em indivíduos com diabetes. Embora a quantidade ideal da ingestão deste macronutriente na dieta seja inconclusiva, a sua monitorização é essencial na melhoria do controlo da glicemia pós-prandial.¹ Uusitupa *et al.*,³ recomendam que indivíduos com DT1 ingiram a mesma quantidade de HC da população em geral, e prefiram alimentos ricos em HC complexos de elevada qualidade nutricional, como grãos integrais, fruta, vegetais e leguminosas.

O efeito do índice glicémico e da carga glicémica dos alimentos em indivíduos com diabetes tem produzido resultados mistos. No entanto, alguns estudos demonstraram que o consumo de HC com menor carga glicémica provocaram diminuição da HbA1c entre 0,2% a 0,5%.¹

Os hidratos de carbono têm sido o nutriente mais estudado pelo seu efeito hiperglicémico pós-prandial.^{4,5} No entanto, recentes evidências mostram que outros macronutrientes, como a proteína e a gordura podem afetar significativamente a glicemia pós-prandial.^{4,7} O estudo recente sobre o efeito de refeições mistas com elevado teor de proteína e/ou gordura suportam evidências anteriores de que a resposta da glicose difere entre os indivíduos quando consumidas refeições ricas em proteína e/ou gordura juntamente com HC.⁴

Segundo Kaya *et al.*,⁴ a dosagem de insulina adaptada à refeição com base na contagem de HC não justifica o aumento prolongado (> 6 horas) da glicemia pós-prandial, particularmente após a ingestão de alimentos hipercalóricos com elevado conteúdo de proteína e gordura. Assim, a literatura sugere que pessoas com diabetes que dominam a contagem de HC, usufruam do ensino do impacto glicémico de proteínas e gorduras.^{1,5}

Na prática clínica, a revisão da monitorização contínua da glicose e os dados de registos alimentares de indivíduos com DT1 destacam os efeitos glicémicos de diferentes tipos de refeições, demonstrando que estratégias de dosagem de insulina baseadas apenas na contagem de HC têm limitações.^{8,9}

Os adolescentes tendem a consumir refeições mistas com conteúdo proteico e lipídico marcante, especialmente alimentos com

elevado teor de gordura (pizzas, por exemplo). Recomendações dietéticas para reduzir a frequência do consumo deste tipo de alimentos e uma abordagem adicional de insulina para quando forem ingeridos é fundamental.⁴

A American Diabetes Association sugere uma abordagem, ainda que cautelosa, no aumento das doses de insulina para refeições mistas com elevado teor de proteína e/ou gordura no sentido de tratar a hiperglicemia tardia após as refeições.¹

Este artigo tem como objetivo analisar o efeito de refeições ricas em proteína e gordura na resposta glicémica pós-prandial e identificar estratégias práticas de dosagem de insulina neste tipo de refeições em indivíduos com DT1.

Controlo Glicémico e Hidratos de Carbono

A insulinoterapia intensiva seja em regime de múltiplas injeções de insulina (MII), ou por infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) requer a utilização de uma dose variável de insulina e o planeamento de refeições em função da quantidade de HC da refeição.^{6,10} O cálculo das doses de insulina em bolus envolve o método de contagem de hidratos de carbono (considerando o rácio insulina: HC), a correção da glicemia pré-prandial através do fator de sensibilidade à insulina e a prática de exercício físico.^{6,11} Este procedimento permite maior flexibilidade na composição das refeições e melhor controlo glicémico comparativamente ao método de doses fixas de insulina e refeições exatas.^{6,11,12} No entanto, mesmo em esquema intensivo de insulinoterapia e quantificação de HC, atingir níveis de glicemia ótimos e a variabilidade da glicose ao longo do dia torna-se um desafio.^{6,13}

Embora os HC sejam o macronutriente predominante, nos últimos anos estudos recentes demonstraram que a proteína e a gordura também causam impacto no perfil glicémico.^{4,13,14} A gordura e a proteína podem aumentar a concentração de glicose no sangue até 6 horas após as refeições, ou seja, hiperglicemia pós-prandial tardia.^{4,10,15}

Efeito da Proteína e Gordura na Glicemia Pós-prandial

Na DT1 o impacto da proteína e da gordura na glicemia pós-prandial e a necessidade de ajustar a dose de insulina na refeição tem sido controverso. Estudos mostram que o consumo de refeições compostas por proteína e gordura juntamente com HC reduzem o aumento da glicemia pós-prandial precoce (1 a 2 horas) mas promovem a hiperglicemia pós-prandial tardia (3 a 6 horas).^{4,8,16-18} Para Evans *et al.*,¹² refeições compostas por HC e proteínas promovem aumento da glicemia aos 90 a 120 minutos.

Os autores do estudo mostraram que após o consumo de uma refeição composta por 40 g de gordura, 27 g de proteína e 50 g de HC, foi necessário aumentar a dose de insulina em $65\% \pm 10\%$ e entregue em bolus de onda dupla dividido em 30% e 70% ao longo de 2,4 horas para atingir o controlo de glicose pós-prandial adequado. Salientando de que um bolus de onda dupla é mais capaz de controlar o efeito hiperglicémico de uma refeição rica em gordura.¹⁷

Um ensaio clínico randomizado delineado em crianças e adolescentes com DT1 determinou o efeito da glicemia pós-prandial em refeições hiperproteicas e hiperlipídicas com o mesmo conteúdo de HC. Verificou que as diferenças da glicose média nas várias refeições-teste eram evidentes a partir dos 120 minutos após a refeição. A média de glicemia, entre os 180 a 300 minutos, após refeição hiperproteica/hipolipídica foi significativamente maior do que a refeição hipoproteica/hipolipídica. O mesmo se obser-

vou após o consumo de refeição hipoproteica/hiperlipídica versus hipoproteica/hipolipídica, mas em tempos diferentes (210 a 300 minutos). Por outro lado, igualmente noutros estudos, se verificou um efeito aditivo acentuado e prolongado após o consumo de refeição hiperproteica/hiperlipídica.^{4,16} A média da glicemia pós-prandial era significativamente mais elevada, entre os 180 a 300 minutos, em comparação a outras refeições ($p=0,04$). Notou ainda, redução da glicemia até aos 90 minutos após o consumo da refeição hiperlipídica, provavelmente pelo efeito da gordura no atraso do esvaziamento gástrico.¹⁶

Uma revisão concluiu que o impacto da concentração de glicose pós-prandial às 3 horas numa refeição com 40 g de proteína e 35 g de gordura é equivalente ao consumo de 20 g de HC sem insulina.⁵

Estudos sugerem que a proteína tem efeitos distintos se consumida com ou sem HC.^{5-7,12,19,20} Quando a proteína foi consumida de forma isolada em quantidades ≥ 75 g, as concentrações de glicose aumentaram após 100 minutos. Em refeições com proteína e HC, o aumento da concentração de glicose foi observada após 3 a 4 horas.^{5-7,19,20} Assim, refeições que contenham quantidades inferiores a 75 g de proteína isoladamente, não necessitam de ajuste nas doses de insulina; em refeições mistas de pelo menos 40 g e 30 g de proteína e HC, respetivamente, considera-se necessário o aumento da dose total de insulina em 15% a 20%.^{5,6,12,19,20} Van der Hoogt *et al*,¹⁵ observaram que refeições hiperlipídicas hiperproteicas exigiam significativamente mais insulina do que refeições hipolipídicas hipoproteicas, cerca de oito vezes mais insulina de correção pós-prandial (1,2 vs 0,15 unidades (U)) e 1,3 vezes (30%) mais insulina no total da refeição (3,24 vs 2,7 U). A ocorrência de hipoglicemia foi significativamente maior na refeição hipolipídica hipoproteica, reconhecendo, tal como outros estudos, que a proteína é protetora de hipoglicemias.^{15,16,20,21} Embora a refeição hiperlipídica hiperproteica não ter originado um pico de glicose significativamente mais elevado ($p=0,14$), o tempo para atingir o valor de glicose máximo foi mais longo (364 vs 185 minutos) e a área sob a curva (AUC) de glicose (> 8 mmol/L) significativamente maior (198 vs 46,3 mmol/L).¹⁵ Bell *et al*,¹⁷ aplicando a mesma dose de insulina para os HC de cada refeição, observaram que uma refeição rica em proteína e gordura aumentou duas vezes mais a AUC glicose em comparação a uma refeição pobre em proteína e gordura.^{17,20}

No estudo randomizado, em adultos com DT1 usando terapia com bomba CSII em bolus de onda dupla, foi comparada a glicemia pós-prandial e a necessidade de insulina em várias quantidades e tipos de gordura na dieta. Verificou-se que o aumento da quantidade de gordura não alterou significativamente a AUC glicose mas houve uma tendência significativa na diminuição da resposta glicémica pós-prandial precoce ($p<0,001$) e aumento da resposta pós-prandial tardia ($p=0,001$). O aumento da quantidade de gordura não causou diferença significativa no nível do pico de glicose no sangue ($p=0,014$) mas o tempo para atingir o pico de glicemia foi progressivamente prolongado ($p=0,010$). A incidência de hipoglicemia foi diminuindo com o aumento da quantidade de gordura na refeição, em 47%, 20%, 7% e 0% para refeições compostas por 0, 20, 40 e 60 g de gordura, respetivamente ($p<0,001$).²² Nos tipos de gordura, monoinsaturada (abacate), polinsaturada (margarina) e saturada (manteiga) não se verificou diferença significativa na AUC glicose de 5 horas.²² Este estudo sugere que a dose total de insulina necessita de ser ajustada conforme a quantidade de gordura para minimizar o risco de hipoglicemia pós-prandial precoce e hiperglicemia pós-prandial tardia. Para otimização da resposta glicémica em refeições ricas em gor-

dura é necessário aumento da dose de insulina até 20%, doseadas em bolus de onda dupla.²²

Wolpert *et al*,⁹ compararam dois períodos de 18 horas de controlo de glicose, em circuito fechado, após um jantar com elevado teor de gordura (60 g) e outro jantar com baixo teor de gordura (10 g), ambos com idêntico teor de HC e proteína. O jantar hiperlipídico exigiu mais insulina do que o jantar hipolipídico ($12,6 \pm 1,9$ U vs $9,0 \pm 1,3$ U) e, apesar da insulina adicional, houve hiperglicemia pós-prandial (AUC > 120 mg/dL = $16,967 \pm 2,778$ vs $8,350 \pm 1,907$ mg/dL min). A média de insulina necessária para o jantar com elevado teor de gordura foi de 42%, porém com diferenças interindividuais marcantes.⁹

Gingras *et al*,¹⁸ estudaram o efeito da adição de proteína e gordura em refeições com teor fixo de HC no controlo da glicose pós-prandial, utilizando o sistema de administração de insulina em circuito fechado. Observaram que a administração total de insulina pós-prandial foi menor na refeição padrão (composta apenas por HC) do que a refeição com adição de proteína e gordura. Em relação aos padrões de infusão de insulina, verificaram aumento da infusão de insulina 1 hora após a refeição padrão e suspensão de insulina 2 horas e meia a 4 horas depois da refeição. Por outro lado, tanto na refeição com adição de gordura como na refeição com adição de gordura e proteína, a infusão de insulina foi ligeiramente aumentada 1 hora após a refeição e mantida durante o período pós-prandial (5 horas). Os autores indicaram que em sistemas de administração de insulina em circuito fechado, a adição de proteína e/ou gordura a uma refeição composta por HC, não influencia a AUC glicose de 5 horas. Contudo a hiperglicemia pós-prandial tardia foi evidente, sendo que a magnitude do efeito foi reduzido, possivelmente pela infusão de insulina em circuito fechado compensar a hiperglicemia na fase pós-prandial tardia.¹⁸

Estudo transversal, efetuado numa grande amostra de jovens ($n=252$) com DT1, avaliou a ingestão de macronutrientes da dieta e comparou com as *guidelines* existentes. Observou que a maioria dos jovens realizava uma alimentação excessiva em gordura, nomeadamente saturada e trans. Em comparação, os jovens com menor ingestão de gordura e maior ingestão de fibras obtiveram melhor controlo glicémico.²³

Mecanismo Fisiológico

Os hidratos de carbono quando absorvidos aumentam rapidamente as concentrações de glicose no sangue.⁸

A proteína apresenta um aumento atrasado e prolongado do nível da glicemia pelo efeito da conversão de aminoácidos em glicose pela via da gliconeogénese, e influência de múltiplas hormonas, como glucagon, cortisol, hormona de crescimento, IGF-1 e grelina que afetam a homeostase da glicose, aumentando a insulinoresistência.^{4,8,12-14,16,19} Seja em indivíduos com ou sem DT1 após uma refeição rica em proteína ocorre estimulação da secreção de glucagon. Em indivíduos saudáveis o impacto na glicemia pós-prandial é mínimo, devido à neutralização dos efeitos da libertação da insulina pela estimulação concomitante de glucagon.¹³ Porém, em indivíduos com DT1, a carência quase absoluta de insulina e o aumento do glucagon causam hiperglicemia pós-prandial.^{13,24} Alterações hormonais como o aumento do cortisol, hormona de crescimento, IGF-1 e diminuição dos níveis de grelina ocorrem após uma refeição com elevado teor de proteína.¹³

Tal como a proteína, a gordura também retarda a resposta glicémica. Os ácidos gordos livres levam ao aumento da resistência à insulina e hormonas como glucagon, GLP-1, polipéptido inibi-

tório gástrico e grelina afetam o controle glicêmico.^{4,8,11,13,14} Os triglicéridos da gordura são metabolizados em glicerol podendo ser usado pela via da gliconeogênese.^{8,11,13} Os mecanismos que contribuem para a hiperglicemia gerados pela gordura dietética e ácidos gordos livres são a sensibilidade à insulina prejudicada e o aumento da produção de glicose hepática, simultaneamente com o atraso no esvaziamento gástrico.^{4,8,9,13,16,19,24}

Otimização da Dosagem de Insulina em Refeições Mistas

Até ao momento, não existem diretrizes definidas para a contabilização da proteína e gordura existente nos alimentos e nas refeições como um fator importante na glicemia pós-prandial em indivíduos com DT1. Habitualmente, na terapêutica com bomba CSII e na terapêutica com MII, as doses de insulina são determinadas apenas pela quantidade total de HC ingeridos numa refeição e são administrados num único bolus imediato, sem ajuste no componente da proteína e gordura da refeição.²⁵

Nos últimos anos, vários estudos recomendam o cálculo da dose de insulina necessária para uma refeição mista, baseado na contagem de unidades de proteína e gordura, além dos HC.^{4,26} Inicialmente a administração em bolus imediato, da insulina necessária para cobrir a quantidade de HC existente na refeição e, posteriormente a dose de insulina para a proteína e gordura num bolus estendido.^{4,26}

A dose total de insulina em bolus de onda dupla, ou seja a distribuição de bolus de onda normal e bolus de onda quadrada combinados, demonstram menor valor de glicose aos 240 minutos após uma refeição rica em gordura e proteína.²⁶ No estudo de Lopez *et al*,²¹ a utilização de um bolus combinado de 70/30 (70% normal/30% estendido) e 60/40 (60% normal/40% estendido) controlaram a glicose até aos 120 minutos. No entanto, aos 240 a 300 minutos pós-prandiais, a área de glicose sob a curva foi significativamente menor num bolus combinado de 30/70 (30% normal/70% estendido).

Até ao momento, os bolus de insulina combinados para refeições com elevado teor de proteína e gordura são recomendados para indivíduos com DT1 em terapia com bomba CSII mas em terapia com MII os resultados não são claros.^{10,24,27} Paterson *et al*,¹³ sugeriram comparar a insulina regular com a insulina de ação rápida em refeições ricas em gordura e/ou proteína, considerando, em teoria, que a insulina regular com início de ação mais lento e duração de ação prolongado fosse vantajosa. No entanto, Jabłońska *et al*,¹⁰ concluíram que não existia benefício em cobrir este tipo de refeições com insulina regular em indivíduos com DT1 tratados com MII. Outros autores referem que na monitorização dos níveis de glicemia se ocorrer hiperglicemia tardia, deve ser administrado um bolus adicional de insulina 60 a 90 minutos após a refeição,^{17,24} além da combinação de insulina pré-prandial 15 a 20 minutos.^{5,24}

Segundo Piechowiak *et al*¹⁴ e Pańkowska *et al*,²⁶ todos os participantes dos estudos que receberam insulina em bolus de onda dupla e calcularam as doses de insulina usando os algoritmos para HC, proteína e gordura, apresentaram um nível de glicose significativamente mais baixo nas 2 a 6 horas após a refeição. Verificou-se o oposto no grupo que contabilizou a dose de insulina necessária apenas para os HC e utilizou bolus de onda normal.²⁶ Estes autores observaram ainda que os indivíduos que utilizaram bolus de onda dupla, apresentaram nível de glicose significativamente menores nas 4 a 12 horas após a administração de insulina.²⁶

Van der Hoogt *et al*,¹⁵ determinaram que a necessidade total de insulina para refeições mistas (teor de gordura e proteína va-

riável mas teor de HC constante), usando terapia com bomba de insulina e monitorização contínua da glicose em crianças com DT1, aumentou 0,12 e 0,24 unidades por cada grama de proteína e gordura, respetivamente. Logo, uma unidade adicional de insulina de correção por cada 8 g de proteína e uma unidade adicional de insulina de correção por cada 4 g de gordura, numa refeição mista que contenha HC. Esta proporção de 2:1 revela a combinação da gordura e proteína em que 1 g de gordura tem o dobro do efeito de 1 g de proteína.¹⁵ Este estudo mostra que todos os macronutrientes requerem insulina, considerando que a adição de 1 g de gordura requer o dobro da dose de insulina de correção comparativamente a cada grama de proteína.¹⁵

Segundo Pańkowska *et al*,²⁸ refeições compostas por proteína e gordura requerem ser “cobertas” por insulina, e a dose de insulina deve ser programada em bolus de onda normal para os HC e em bolus de onda quadrada para a proteína e/ou gordura. Associada a esta abordagem, os autores criaram o método unidade de gordura-proteína (*fat-protein unit - FPU*) para estimar as necessidades de insulina para a ingestão de gordura ou proteína. Uma FPU é definida como 100 Kcal presentes em gordura e/ou proteína, sendo equivalente a 10 gramas de HC. Assim, a dose de insulina necessária no bolus de onda normal deve ser calculada com base no número de unidades de HC, enquanto a dose para o bolus de onda quadrada deve ser calculada através do número de FPU, considerando os rácios insulina: HC e insulina: FPU (dose de insulina que cobre 10 g de HC e 100 Kcal de gordura-proteína). Atendendo à resposta pós-prandial tardia em refeições ricas em proteína e gordura, a duração do bolus de onda quadrada foi programado em 3 horas para refeições que incluía 1 FPU, 4 horas para 2 FPU, 5 horas para 3 FPU e 8 horas para mais de 3 FPU.²⁸ Associada a esta metodologia, crianças e adolescentes que usaram pelo menos uma vez por dia um bolus de onda dupla ou onda quadrada obtiveram um melhor controlo metabólico (HbA1c).²⁸

Estudos avaliaram a eficácia da contagem de HC e de gordura e proteína (segundo a equação de Pankowska *et al*)²⁸ após refeições mistas em indivíduos com diabetes tipo 1 com CSII, e verificaram que os valores de glicose pós-prandial e AUC foram significativamente menores em comparação à contagem de HC convencional,^{4,27,29} independentemente do tipo de bolus.²⁷ Isto revela que o uso de bolus normal com base na contagem de HC convencional não atinge níveis de glicemia pós-prandial ótimos,^{4,27} mesmo em terapia de insulina em circuito fechado.³⁰ Os episódios de hipoglicemia foram mais frequentes no método de contagem de HC, proteína e gordura do que na contagem de HC convencional.^{6,11,12,27,29,31,32} Pańkowska *et al*³² e Kordonouri *et al*,²⁷ justificam que o evento se deve à elevada proporção de insulina basal que não foi ajustada de acordo com o protocolo do estudo (Tabela 1).

Conclusões e Análise Crítica

A evidência de que refeições ricas em proteína e gordura afetam o controlo glicémico acarreta implicações importantes no aconselhamento ao doente. Nos últimos anos surgiram estratégias e algoritmos de otimização da dosagem de insulina para refeições mistas mas a sua aplicação envolve profissionais de saúde treinados e diabéticos tipo 1 capazes. Assim, a contínua investigação estabelecendo etapas exequíveis é essencial na abordagem clínica.^{9,27}

Até ao momento, os resultados das investigações são promissores mas os autores dos estudos admitem algumas limitações, tais como a variabilidade genética, a duração da diabetes, a idade,

Tabela 1. Recomendações clínicas de otimização da dosagem de insulina em refeições ricas em proteína e gordura na DM1.

Instituir TMN e envolver o indivíduo com DM1 na educação, autocontrole e planeamento do tratamento. ¹	
Capacitação para o método de contagem de HC e cálculo das doses de insulina em bolus. ^{1,5,6,11}	
Revisão da monitorização contínua da glicose e identificação de alimentos e/ou refeições com efeito hiperglicémico pós-prandial. ^{8,9}	
Recomendações dietéticas para reduzir consumo de alimentos hiperglicémicos. ⁴	
+	
Abordagem adicional de insulina para quando ingeridos alimentos ricos em proteína e/ou gordura. ⁴	
Proteína	Gordura
• Se refeição com quantidade < 75 g de proteína isoladamente, não necessita de ajuste nas doses de insulina. ^{5,6,12,19,20}	• Aumento da dose de insulina até 20%, doseadas em bolus de onda dupla 70/30 (70% normal / 30% estendido). ^{21,22}
• Refeições mistas de pelo menos 40 g de proteína e 30 g de HC, aumentar a dose total de insulina em 15% a 20%. ^{5,6,12,19,20}	
Adição de 1U de insulina de correção por cada 8 g de proteína e 1U de insulina de correção por cada 4 g de proteína. ¹⁵	
Método FPU ²⁸	
1 FPU = 100 Kcal em proteína e/ou gordura	
Dosagem de insulina, em bolus de onda normal, calculada com base no número de unidades de HC e em bolus de onda quadrada calculada através do número de FPU's.	
Programação do bolus de onda quadrada em: 3 horas para refeições com 1 FPU, 4 horas para refeições com 2 FPU's, 5 horas para refeições com 3 FPU's, 8 horas para refeições com mais de 3 FPU's.	
Em MII, administrar um bolus adicional de insulina 60 a 90 minutos após refeição, além da combinação de insulina pré-prandial 15 a 20 minutos. ^{5,24}	

TMN: terapêutica médica nutricional; DM1: diabetes tipo 1; HC: hidratos de carbono; g: gramas; U: unidade; FPU: fat-protein unit; Kcal: quilocalorias; MII: múltiplas injeções de insulina.

o índice de massa corporal, o género, a variabilidade individual nas necessidades de insulina e no impacto dos macronutrientes na glicemia pós-prandial, e os períodos de monitorização pós-prandial curtos.^{5,14,15,17,28}

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020;43. doi:10.2337/dc12-s011
- Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117:1659-79. doi:10.1016/j.jand.2017.03.022
- Uusitupa M, Schwab U. Evolving nutritional therapy for diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12:12-5. doi:10.3390/nu12020423
- Kaya N, Kurtoglu S, Gokmen Ozel H. Does meal-time insulin dosing based on fat-protein counting give positive results in postprandial glycaemic profile after a high protein-fat meal in adolescents with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33:396-403. doi:10.1111/jhn.12711
- Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38:1008-15. doi:10.2337/dc15-0100
- Hibbert-Jones E. Fat and protein counting in type 1 diabetes. *Pract Diabetes*. 2016;33:243-7. doi:10.1002/pdi.2049
- Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, McElduff P, Attia J, Morbey C, et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet Med*. 2016;33:592-8. doi:10.1111/dme.13011
- Smart CEM, King BR, Lopez PE. Insulin dosing for fat and protein: is it time? *Diabetes Care*. 2020;43:13-5. doi:10.2337/dci19-0039
- Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: Implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care*. 2013;36:810-6. doi:10.2337/dc12-0092
- Jabłońska K, Molęda P, Safranow K, Majkowska L. Rapid-acting and regular insulin are equal for high fat-protein meal in individuals with type 1 diabetes treated with multiple daily injections. *Diabetes Ther*. 2018;9:339-348. doi:10.1007/s13300-017-0364-2
- Maahs DM, Higgins J. Is Carbohydrate counting enough? towards perfection or unwanted complexity? *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:3-5. doi:10.1089/dia.2011.0234
- Evans M, Smart CEM, Paramalingam N, Smith GJ, Jones TW, King BR, et al. Dietary protein affects both the dose and pattern of insulin delivery required to achieve postprandial euglycaemia in Type 1 diabetes: a randomized trial. *Diabet Med*. 2019;36:499-504. doi:10.1111/dme.13875
- Paterson M, Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. *Curr Diab Rep*.

- 2015;15:1-9. doi:10.1007/s11892-015-0630-5
14. Piechowiak K, Dzygalo K, Szybowska A. The additional dose of insulin for high-protein mixed meal provides better glycemic control in children with type 1 diabetes on insulin pumps: randomized cross-over study. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:861-8. doi:10.1111/vedi.12500
 15. van der Hoogt M, van Dyk JC, Dolman RC, Pieters M. Protein and fat meal content increase insulin requirement in children with type 1 diabetes – Role of duration of diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;10:15-21. doi:10.1016/j.jcte.2017.10.002
 16. Smart CEM, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013;36:3897-902. doi:10.2337/dc13-1195
 17. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care*. 2016;39:1631-4. doi:10.2337/dc15-2855
 18. Gingras V, Bonato L, Messier V, Roy-Fleming A, Smaoui MR, Ladouceur M, et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery: A randomized cross-over study. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20:2695-9. doi:10.1111/dom.13445
 19. Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, Howley P, McElduff P, Attia J, et al. Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34:851-4. doi:10.1111/dme.13347
 20. Paterson MA, King BR, Smart CE, Smith T, Rafferty J, Lopez PE. Impact of dietary protein on postprandial glycaemic control and insulin requirements in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2019;36:1585-99. doi:10.1111/dme.14119
 21. Lopez PE, Smart CE, McElduff P, Foskett DC, Price DA, Paterson MA, et al. Optimizing the combination insulin bolus split for a high-fat, high-protein meal in children and adolescents using insulin pump therapy. *Diabet Med*. 2017;34:1380-4. doi:10.1111/dme.13392
 22. Bell KJ, Fio CZ, Twigg S, Duke SA, Fulcher G, Alexander K, et al. Amount and type of dietary fat, postprandial glycemia, and insulin requirements in type 1 diabetes: a randomized within-subject trial. 2019;:1-8. doi:10.2337/dc19-0687/-/DC1.
 23. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LM. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:512-8. doi:10.1089/dia.2013.0389
 24. Evert AB. Factors beyond carbohydrate to consider when determining mealtime insulin doses: protein, fat, timing, and technology. *Diabetes Spectr*. 2020;33:149-55. doi:10.2337/ds20-0004
 25. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-Mcmillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:233240. doi:10.1089/dia.2005.7.233
 26. Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:16-22. doi:10.1089/dia.2011.0083
 27. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Bläsing S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:540-4. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00880.x
 28. Pańkowska E, Szybowska A, Lipka M, Szpotkańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:298-303. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00471.x
 29. Lopez PE, Evans M, King BR, Jones TW, Bell K, McElduff P, et al. A randomized comparison of three prandial insulin dosing algorithms for children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35:1440-7. doi:10.1111/dme.13703
 30. Gillingham MB, Li Z, Beck RW, Calhoun P, Castle JR, Clements M, et al. Assessing mealtime macronutrient content: patient perceptions vs expert analyses via a novel phone App. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23:85-94. doi:10.1089/dia.2020.0357
 31. Herron A, Sullivan C, Brouillard E, Steenkamp D. Late to the party: importance of dietary fat and protein in the intensive management of type 1 diabetes. A Case Report. *J Endocr Soc*. 2017;1:1002-5. doi:10.1210/js.2017-00158
 32. Pańkowska E, Kordonouri O. The complex food counting system in managing children and young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care Child Young People*. 2013;2:68-70.



Artigo Revisão

Fatores de Risco Metabólico e Cardiovascular Associados à Diabetes Mellitus Tipo 1 em Idade Pediátrica



Mariana Miguel Araújo ^{a,*}, Cíntia Castro Correia ^a

^a *Pediatria / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal*

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-03-26

Accepted/Aceite: 2021-12-16

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doenças Cardiovasculares;
Complicações da Diabetes;
Diabetes Mellitus Tipo 1/complicações;
Diabetes Mellitus Tipo 1/epidemiologia.

Keywords:

Cardiovascular Diseases;
Diabetes Complications;
Diabetes Mellitus, Type 1/complications;
Diabetes Mellitus, Type 1/epidemiology.

R E S U M O

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), em 2019, estima-se a existência de 463 milhões de pessoas com diabetes, dos quais mais de 1,110,100 são crianças e jovens (0-19 anos) com diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1), havendo cerca de 128 900 novos diagnósticos por ano. A Europa é a região mundial com maior número de crianças e adolescentes com DMT1 (296 500 casos), sendo que Portugal verifica uma estimativa de 2522 casos neste período de análise.

Sendo a diabetes um fator predisponente para doença cardiovascular, a obesidade, as complicações metabólicas e a disfunção endotelial precoce observada em maior prevalência nestas crianças e jovens surgem como fatores cumulativos, gerando um panorama de risco ainda mais elevado nesta população. Este trabalho visa reunir a evidência científica baseada em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que demonstram que existe, de facto, uma maior prevalência de dislipidemia, excesso de peso, alterações do perfil tensional e evidência de aterosclerose precoce associada à DMT1. Simultaneamente, tem-se por objetivo demonstrar que a evolução do paradigma de tratamento - com a utilização de sistemas de monitorização contínua ou intermitente e regimes insulínicos mais fisiológicos com recurso a bombas de infusão contínua subcutânea - contribuirá certamente para valores de glicemia mais estáveis, mitigando os efeitos adversos da insulino terapia e da hiperglicemia a longo prazo.

De realçar a importância de investir na prevenção e desaceleração da progressão metabólica e cardiovascular da doença, aliando a dieta e exercício físico a uma terapêutica insulínica o mais fisiológica e individualizada possível, de forma a tornar o risco cardiovascular acrescido inerente à população pediátrica com DMT1 cada vez mais próximo da restante população pediátrica sem a doença.

Metabolic and Cardiovascular Risk Factors Associated with Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Age

A B S T R A C T

According to International Diabetes Federation (IDF), in 2019, there was about 463 million people with diabetes, 1 110 100 are children and teenagers with type 1 diabetes mellitus -T1DM (aged between 0-19 years old), having 128 900 new diagnoses per year. Europe has the greatest number of children and teenagers with T1DM (296 500 cases), of which 2522 were from Portugal during 2019. It is well known that diabetes is a risk factor for cardiovascular disease. Children with diabetes tend to have other cumulative risk factors that places them in a higher risk group when compared to their healthy peers (overweight and/or obesity, metabolic syndrome features and endothelial dysfunction at younger age).

This review aims to sum up some scientific evidence from randomized controlled trials and sys-

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: marianamiguelaraujo09@gmail.com (Mariana Miguel Araújo)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar210013>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

tematic reviews that show that there is, in fact, a higher prevalence of dyslipidemia, weight gain, changes in tensional profile and early atherosclerotic features and endothelial dysfunction among children and teenagers with T1DM when compared to children with the same age without this disease. More importantly, this article attempts to focus on the importance of preventing this cardiovascular morbidity and mortality that is imposed by the disease at such a young age. Therefore, there is a growing need to keep investing in the continuous glucose monitoring systems along with intensive insulin regimens that provide a much more stable and physiological glycemic profile, diminishing the side effects of hyperglycemia and insulin administration in such young ages.

Therefore, it is expected a growing concern regarding prevention and retardation of cardiovascular morbidity and premature mortality that accompanies T1DM. This can be accomplished allaying a healthy diet and regular physical activity with physiological and individualized insulin regimens. Eventually, as the technology and scientific knowledge continues to evolve, we are going to be able to give a better care and a longer and healthier life to children and teenagers with T1DM, minimizing the increased cardiovascular risk inherent in the pediatric population with T1DM.

Introdução

A diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) é uma doença crônica caracterizada por deficiência de insulina devido à perda de células beta pancreáticas, com consequente hiperglicemia.¹

De acordo com a IDF, em 2019, estima-se a existência de 463 milhões de adultos com diabetes, dos quais mais de 1 110 100 são crianças e jovens (0-19 anos) com DMT1, havendo cerca de 128 900 novos diagnósticos por ano.² A Europa é a região mundial com maior número de crianças e adolescentes com DMT1 (296 500 casos) sendo que Portugal verifica uma estimativa de 2 522 casos neste período de análise.²

Paralelamente a estes dados, a prevalência de excesso de peso em crianças e jovens com DMT1 é de 30%, sendo que destes 10% são obesos.³ Para além disto, a presença de outros componentes de síndrome metabólica nos pacientes com DMT1 é frequente e está associada ao aumento de incidência de complicações crônicas e maior taxa de mortalidade.³

Habitualmente, a obesidade e a síndrome metabólica associadas à insulinoresistência são observados nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). No entanto, têm-se verificado uma tendência para aumento do índice de massa corporal (IMC) em crianças com DMT1, sendo esta tendência tanto maior quanto mais tarde for a idade de diagnóstico da doença.⁴

O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)⁵

Tabela 1. Recomendações American Diabetes Association (ADA) (2021 *Standards of Care*)

	Valor recomendado
HbA1c	<7,0%*
Time in range**	>70%
Time below range**	<4%
LDL	< 2,6 mmol/L
Colesterol não HDL***	>3,1 mmol/L
TA	<130/80 mmHg / <p90

* <7,0% é um alvo adequado para a maioria das crianças sem hipoglicemias significativas (Nível de evidência A). Os valores alvo de HbA1c devem ser reavaliados ao longo do tempo e individualizados consoante a evolução da doença.

** O TIR é definido como o tempo no qual a glicose intersticial se encontra em concentrações compreendidas entre 70-180 mg/dL, havendo em simultâneo uma diminuição do tempo passado em hipoglicemia. TIR>70% significa que o doente deve passar mais do que 70% do tempo com concentrações intersticiais de glicose entre 70-180 mg/dL. TBR<4% (equivalente a <1 h/dia) do tempo com hipoglicemia de grau 1 (<70 mg/dL) e TBR<1% (equivalente a <15 min/dia) com hipoglicemias de grau 2 (<54 mg/dL). O objetivo passa por diminuir as hipoglicemias (TBR – time below range) e aumentar o TIR. Estes dois objetivos primordiais acabam por assegurar que o TAR – time above range é menor.³⁷

*** Representa uma estimativa de todas as partículas aterogénicas circulantes, funcionando como um forte preditor de doença cardiovascular a longo prazo.

demonstrou pela primeira vez a importância da utilização de um regime intensivo na diminuição do risco de qualquer evento cardiovascular (enfarte agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, morte por doença cardiovascular, angina, necessidade de revascularização coronária) em 42%, essencialmente à custa da diminuição da HbA1c para valores alvo. Entende-se por insulino terapia intensiva o aumento da frequência das injeções para 3 ou mais injeções diárias ou uso de bomba de perfusão contínua de insulina.¹ O uso de bomba tem sido reconhecido como um excelente método de tratamento insulínico intensivo na medida em que garante um bom controlo metabólico e reduz os episódios de hipoglicemia,⁶⁻⁹ mitigando assim os dois fatores maior responsáveis pelas complicações micro e macrovasculares associadas à doença.

A insulino terapia intensiva tem vindo a substituir o regime convencional no tratamento da DMT1, sendo atualmente a mais utilizada. Para além de se mostrar superior ao regime convencional na promoção de um melhor controlo metabólico, esta promove maior flexibilidade e facilidade de ajuste aos horários das refeições e à atividade física do indivíduo diabético.¹⁰ A insulino terapia funcional consiste num regime intensivo baseado na contagem de glícidos e na sensibilidade à insulina, permitindo a adaptação da dose de insulina administrada à glicemia pré-prandial e à quantidade de hidratos a ser ingeridos. Esta técnica garante uma maior autonomia ao indivíduo, exigindo simultaneamente que este esteja motivado e informado acerca dos benefícios e riscos da terapêutica.¹¹

Este projeto visa reunir alguma da evidência científica acerca da associação existente entre a DMT1 e o aumento ponderal e o risco de complicações cardiovasculares e metabólicas que surgem pelo efeito cumulativo destas comorbidades em idade pediátrica. Para efeitos de facilitar a leitura e compreensão do tema, os dados relativos aos métodos e amostragem dos vários estudos encontram-se sumariados na [Tabela 2](#).

Métodos

Foi realizada uma pesquisa centrada na evidência mais recente acerca das várias modalidades terapêuticas e métodos de monitorização e quais os efeitos cardiovasculares e metabólicos associados. Para tal deu-se privilégio aos artigos da SWEET – organização constituída por 88 centros especializados em diabetes pediátrica em 44 países. A SWEET tem por objetivo homogeneizar o modo como estas crianças são tratadas e seguidas mundialmente, investigando com base nos múltiplos pacientes registados nestes centros de referência e standardizando *guidelines* de tratamento e *follow-up* destas crianças, independentemente do local do mundo onde vivem (“*cross-border research*”). Como fonte adicional de informação, foram utilizados ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas presentes na Web of Science, PubMed e Scopus.

Tabela 2. Definições de síndrome metabólica

International Diabetes Federation (IDF)	Aumento do perímetro abdominal + 2 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de triglicérides • Diminuição HDL • Aumento da pressão arterial • Aumento glicose plasmática em jejum
World Health Organization (WHO)	Diminuição da tolerância à glicose, Diabetes ou insulinoresistência + 2 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da pressão arterial • Aumento de triglicérides ou Diminuição HDL • Aumento relação cintura / anca • Microalbuminúria
National Colestrol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)	Anomalia em 3 ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Perímetro abdominal • Triglicérides • HDL • Pressão arterial sistólica • Glicose em jejum

Obesidade

Um contributo major para a obesidade em indivíduos com DMT1 é o aumento ponderal associado à terapêutica insulínica intensiva.¹² Dada a importância bem estabelecida da insulino-terapia intensiva na prevenção das complicações crónicas da DMT1,¹³ importa investigar acerca dos níveis de insulinemia que garantem um bom controlo glicémico e, simultaneamente, evitam uma sobrecarga ponderal.

De acordo com as *guidelines* da ISPAD,¹⁴ a dose basal/dose total recomendada é 0,3-0,5, ou seja, a insulina basal deve representar 30%-50% da dose total de insulina. Esta recomendação reside no facto de a administração de uma dose basal superior às necessidades culminar numa maior ocorrência de hipoglicemias, conduzindo a um maior consumo de carboidratos e a um conseqüente aumento ponderal. É ainda de referir que, num indivíduo saudável, a flutuação dos valores de insulina ao longo do dia contribui para a manutenção do balanço energético. Ora, esta flutuação é diminuída perante uma infusão de insulina basal constantemente superior ao necessário, propiciando um balanço energético positivo.

Rasmussen VF, *et al*¹⁴ vem confirmar aquilo que estudos mais pequenos já haviam sugerido – nas crianças que usam bomba, um ratio entre dose basal e dose total insulina <0,5 estava associado a menores níveis de HbA1c e índice de massa corporal (IMC)-desvio padrão quando comparado com ratio >0,5. Um ratio mais baixo esteve também associado a menor duração de doença, sexo masculino, idades mais jovens e menos episódios de hipoglicemia. Conclui-se que o tratamento intensivo da DMT1 pode permitir alcançar um bom controlo metabólico sem comprometer o IMC quando a dose basal representa menos de 50% da dose total de insulina administrada. O facto de terem usado um coorte de 19 687 crianças permitiu que excluíssem indivíduos com DMT1 há menos de 2 anos, eliminando a secreção de insulina residual que possa existir como confundidor.

Vários estudos apontam para que o excesso de peso verificado em crianças com DMT1 não esteja associado à doença mas sim ao estilo de vida sedentário e uma alimentação não equilibrada, mesmo com o acompanhamento nutricional que estas crianças requerem.¹⁵ Paralelamente, a insulino-terapia acarreta o risco de crises hipoglicémicas, o que promove um maior consumo energético¹⁴ e maior relutância na prática de exercício físico na medida em que este deve ser planeado de forma a ajustar as refeições e as doses de insulina ao dispêndio de energia.¹⁶

Também a incidência de síndrome metabólica pediátrica tem

vindo a aumentar em paralelo com o aumento global do excesso de peso e obesidade pediátrica.¹⁷ A síndrome metabólica está associado a maior incidência de complicações micro e macrovasculares, sendo esta mais marcada nos indivíduos mais jovens.¹⁸ De realçar que existe alguma discrepância nos resultados destes estudos, uma vez ainda que não existe uma definição de síndrome metabólico consensual em idade pediátrica.¹⁹ Belete *et al*¹⁹ realiza uma revisão sistemática na tentativa de estimar a prevalência de síndrome metabólico nestas crianças e conclui que cerca de um quarto das crianças com DMT1 tem critérios de síndrome metabólico. Verificaram que existe uma grande heterogeneidade entre estudos analisados a qual se deve aos diferentes critérios diagnósticos utilizados, bem como às diferenças amostrais e de desenho dos próprios estudos.

Muitos estudos não consideram o estadio pubertário do adolescente, o que pode induzir viés dado que a puberdade é um período de alta atividade endócrina e metabólica associada a uma maior insulinoresistência.²⁰⁻²² Alguns estudos apontam para que o sexo feminino seja mais propício à alteração dos parâmetros metabólicos, apresentando maior prevalência de excesso de peso (IMC>p85) e maior risco cardiovascular,^{19,23-25} apesar de outros não apresentarem diferenças entre géneros, sendo ainda um assunto controverso.

Fatores Cardiovascular e Disfunção Endotelial Precoce

A flutuação dos valores glicémicos e níveis de HbA1c >7,0% são responsáveis pelas complicações micro e macrovasculares a longo prazo da DMT1,²⁶ sendo que raramente se traduzem em manifestações clínicas durante a infância. No entanto, tem-se verificado que as crianças com DMT1 tem um aumento de risco de aterosclerose subclínica de instalação precoce e evolução acelerada face à população geral, o que culmina num maior grau de mortalidade e morbidade cardiovascular nestas crianças e jovens.²⁷⁻²⁹

De acordo com o DCCT, um controlo rigoroso da HbA1c através da insulino-terapia intensiva reduz o risco de complicações micro e macrovasculares a longo prazo em 35%-76% com uma HbA1c média de 7%, comparativamente à terapêutica convencional.⁵ De forma similar, o *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study* (EDC)³⁰ demonstrou que a redução de 1% na HbA1c estava associada à diminuição de doença coronária em 23%. Partindo deste princípio, têm sido realizados vários estudos no sentido de implementar estratégias de redução de risco cardiovascular e desacelerar a evolução da doença.

Kosteria I, *et al*³¹ demonstra uma associação consistente entre uso de bomba e perfil lipídico favorável, sendo que a percentagem de participantes com valores elevados de LDL e CN-HDL foi mais baixo no grupo que usava bomba do que os que faziam uso de múltiplas injeções. Os participantes sob terapia com bomba eram mais novos, tinham maior duração de doença, melhor controlo da HbA1c e usavam doses diárias totais de insulina mais baixas que os pares incluídos no grupo sob terapêutica convencional.

Rawshani *et al*²⁹ apontou para um excesso de fatores de risco nos indivíduos que foram diagnosticados antes dos 10 anos de idade. Estes perdem cerca de 18 anos de vida e têm um risco cardiovascular cerca de 30 vezes superior aos pares não diabéticos. Os autores apontam para que uma idade mais precoce de diagnóstico possa estar associada a uma destruição mais severa das células beta pancreáticas o que contribui para cargas glicémicas mais altas. Este estudo realça a importância de incluir a idade ao diagnóstico como estratificador de risco cardiovascular e iniciar o controlo precoce de outros fatores de risco nestas crianças.

Tabela 3. Métodos e amostragem dos estudos incluídos no projeto

Estudo	Amostra	Métodos
Ramussen VF, <i>et al</i>	19 687 crianças de 65 centros de referência SWEET	Avaliação da relação entre a proporção BD/TD insulina e valores de HbA1c e IMC-desvio padrão.
Castro-Correia C, <i>et al</i>	44 adolescentes do sexo feminino com DMT1 sob insulino terapia intensiva, idades entre 14 e 18 anos	As participantes foram divididas em 2 grupos consoante o IMC – 24 tinham peso normal (grupo 1 - <p85) e 18 tinham excesso de peso/obesidade (grupo 2 - >p85). Os grupos eram comparáveis exceto na duração da doença que era maior nas adolescentes com peso normal.
Kosteria I, <i>et al</i>	14 290 crianças com <18 anos e >1 ano de diagnóstico de DMT1 registadas na base de dados de 60 centros especializados pertencentes ao SWEET	Estudo transversal que avalia a influência do regime terapêutico (CSII vs MDI) no perfil lipídico das crianças e jovens com DMT1.
Rawshani <i>et al</i>	27 195 pacientes com idades entre os 18 e os 30 anos e DMT1 registados 1 ou mais vezes no The Swedish National Diabetes Register (NDR) entre 1998 e 2012, bem como 135 178 controlos pertencentes à população geral.	Analísaram crianças registadas no NDR, o que inclui dados longitudinais acerca de fatores de risco, complicações e tratamento de virtualmente todos os indivíduos suecos com 18 ou mais anos de idade.
Singh TP, <i>et al</i>	31 adolescentes com DMT1 com idade média 15±2,4 anos e duração da doença 6,8 ± 3,9 anos e comparou-os com 35 adolescentes controlo saudáveis.	A IMT foi avaliada através de ecografia vascular, tendo sido feitas 5 medições em cada artéria carótida e o valor final obtido por média das 10 avaliações. Para avaliar disfunção endotelial mediu-se o aumento do diâmetro da artéria braquial (em valor absoluto e percentagem) 60 segundos após se libertar o <i>cuff</i> do esfigmomanómetro – disfunção endotelial endotélio-dependente - e avaliou-se ecograficamente a resposta vasodilatadora durante 3 minutos após administração de 400 µg de <i>spray</i> de nitroglicerina sublingual – disfunção endotélio independente. Os doentes diabéticos foram comparados com os indivíduos saudáveis relativamente ao IMT, disfunção endotelial endotélio dependente e independente.
Putarek <i>et al</i>	148 adolescentes caucasianos com idades entre os 9 e 16 anos.	Os 148 foram divididos em 3 grupos: um grupo com adolescentes obesos (BMI>p85), grupo composto por adolescentes com DMT1 diagnosticado há mais de 5 anos e, por fim, um grupo controlo constituído por adolescentes saudáveis, sem DMT1 ou outras doenças crónicas conhecidas e com BMI<p85. Analísaram também a rigidez arterial (usando parâmetros como a <i>compliance</i> arterial e <i>peak wave velocity</i>)
El-Laboudi AH, <i>et al</i>	448 pacientes com DMT1	Aleatorização da amostra em dois grupos: 231 pacientes usaram CGM e 217 SMBG, os quais foram seguidos durante um período de 26 semanas
Chetty VT, <i>et al</i>	Revisão sistemática que incluiu 7 ensaios clínicos aleatorizados com um total de 335 pacientes com <18 anos	Do total de 335 pacientes com <18 anos, >90% tinha DMT1 e foi observada uma taxa de <i>follow-up</i> >80%, tendo-se a HbA1c o <i>outcome</i> primário. Estes estudos duraram cerca de 12 a 24 semanas e estudaram a relação entre o uso de CGM e SBGM e os níveis de HbA1c em doentes DMT1.

Paralelamente ao risco cardiovascular, há evidência de que a disfunção endotelial surja antes da observação de alterações anatómicas da vasculatura. A avaliação ecográfica da espessura da túnica íntima e média da artéria carótida foi considerada pela ADA como o método não invasivo recomendado para deteção de aterosclerose, apresentando íntima relação com o desenvolvimento de doença arterial coronária e outros eventos cardiovasculares no adulto.^{32,33} Os resultados na população pediátrica são algo controversos, existindo estudos que não demonstram maior incidência de aumento da espessura da carótida comum na população pediátrica com DMT1,³⁴ outros que revelam alterações na distensibilidade e *compliance* arterial³⁵ e alguns que demonstram diferenças na espessura da túnica média e íntima, ainda que não tenham sido observadas placas de aterosclerose.³⁶⁻³⁹ Estas diferenças encontradas nos vários estudos podem ser justificadas por diferenças amostrais (grupos com diferente idade de diagnóstico da doença e diferentes níveis de controlo metabólico) e por diferenças metodológicas na avaliação ecográfica da espessura da túnica média e íntima da artéria carótida entre os vários centros.

Quando ajustadas às variáveis consideradas como sendo fatores de risco para doença cardiovascular, há uma grande variabilidade nos resultados dos vários estudos. Uns demonstram maior associação com idade mais precoce de início da diabetes³⁶ e duração da doença,³⁸⁻⁴¹ enquanto outros defendem uma maior relação com níveis mais elevados de HbA1c³⁴ ou com os valores de pressão arterial sistólica.³⁷ Relativamente aos níveis de LDL, é de realçar que, mesmo não sendo um fator preponderante associado a uma maior espessura arterial, as partículas LDL nos diabéticos

sufrem alterações bioquímicas – oxidação e glicosilação – que as tornam mais suscetíveis à fagocitose por macrófagos e consequente formação das células espumosas que contribuem para as placas ateroscleróticas.⁴¹

Singh TP, *et al*³⁵ constata que os indivíduos diabéticos adquirem disfunção endotelial na primeira década da doença, ainda antes de se identificar um aumento da espessura da túnica média e íntima da artéria carótida. O grupo de indivíduos diabéticos regista uma menor resposta dependente do endotélio, apesar de não se registar diferenças na espessura arterial entre ambos os grupos. A disfunção endotelial precoce pode ser justificada olhando ao *stress* oxidativo induzido pela hiperglicemia, o que diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico e aumenta a oxidação de LDL.^{42,43} O aumento da IMT ocorre fruto de uma exposição crónica a estes fatores que culmina em disfunção endotelial persistente e posterior evolução para aterosclerose.

Putarek *et al*⁴⁰ demonstrou que crianças e jovens com DMT1 apresentavam menor *compliance* arterial e maior *peak wave velocity* quando comparado com os adolescentes obesos e com os adolescentes saudáveis. Apesar do IMC ser superior no grupo de jovens obesos, é de realçar que um maior IMC está associado a maior *peak wave velocity* no grupo de indivíduos diabéticos, constatando-se um efeito cumulativo destas duas comorbilidades no aumento rigidez arterial. Verifica-se que a menor *compliance* arterial se correlaciona com valores mais altos de pressão arterial e HbA1c. O facto de apenas terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros que avaliaram a rigidez arterial aponta para que haja um aumento da rigidez arterial

antes do aumento da espessura da túnica íntima e média, sugerindo uma razão pela qual a detecção precoce de doença aterosclerótica através da avaliação espessura da túnica íntima e média nem sempre seja possível nestes estratos etários, mesmo já havendo algum grau de disfunção vascular.^{33,44}

Sistemas de Monitorização de Glicose Intersticial

Para além dos valores absolutos de HbA1c, tem-se prestado mais atenção à sua variabilidade ao longo do tempo. Valores de HbA1c oscilantes traduzem maior variabilidade no controlo glicémico e predis põem ao aparecimento precoce de complicações microvasculares, como a microalbuminúria⁴⁵ e retinopatia.⁴⁶ A HbA1c resulta da ligação da glicose à hemoglobina dos eritrócitos, estimando-se assim a média da concentração de glicose no sangue nos últimos 2-3 meses. No entanto, estes valores são afetados por vários parâmetros que afetam a sobrevivência dos glóbulos vermelhos, independentemente da glicemia – uremia, gravidez, estados anémicos, hemoglobinopatias. A HbA1c não é um bom indicador perante complicações agudas da DMT1 e não é capaz de identificar variações glicémicas diárias.^{47,48}

Assim, apesar da avaliação da HbA1c continuar a ser um dos pilares no controlo metabólico da DMT1, com a evolução dos sistemas de monitorização, têm sido adotadas novas estratégias para uma abordagem mais personalizada e ajustada às necessidades de cada indivíduo.⁴⁹

Recentemente têm vindo a surgir sistemas de monitorização contínua de glicose intersticial, a qual apresenta uma boa correlação com a glicemia capilar.^{50,51} Estes sistemas são capazes de traçar perfis glicémicos, registar episódios de hipoglicemia e monitorizar o “tempo no alvo”, permitindo realizar ajustes terapêuticos eficazes de forma rápida.^{47,52-54}

De acordo com *The International Consensus in Time in Range* (2019), é recomendado que o tempo no alvo seja superior a 70%. Dito de outro modo, o indivíduo diabético deve passar mais do que 70% do tempo com concentrações intersticiais de glicose entre 70-180 mg/dL. É ainda recomendado reduzir o tempo em hipoglicemia de grau 1 (<70 mg/dL) para <4% (equivalente a <1 hora/dia) e tempo em hipoglicemia de grau 2 (<54 mg/dL) para <1% (equivalente a <15 minutos/dia). Sumariamente, pretende-se diminuir as hipoglicemias (tempo abaixo do alvo) e aumentar o tempo no alvo. Estes dois objetivos primordiais acabam por assegurar que o tempo acima do alvo é menor, garantindo um melhor controlo glicémico.⁴⁵

Cardona-Hernandez⁸ reforça o crescimento do uso de bomba e sensores de monitorização, independentemente do modo de administração de insulina.⁵⁵ Torna-se claro que a abordagem da DMT1 tem vindo a evoluir, evolução esta que tem por base o investimento feito pelos vários países no financiamento de sensores, especialmente para a população pediátrica. Apesar de o método injeção + auto monitorização ser ainda o mais usado, verificou-se que mais de 60% dos participantes usavam pelo menos um componente tecnológico – bomba ou sensor. Os que fizeram uso de bomba e sensor em simultâneo revelaram maior tendência para atingir os valores alvo recomendados. Verificou-se também que os grupos que usavam um dos componentes tecnológicos apresentavam melhor controlo metabólico quando comparados com o grupo controlo. A frequência de hospitalizações e episódios de hipoglicemia é inferior nos indivíduos que usam bomba, concluindo que a evolução na tecnologia de controlo e tratamento da diabetes caminha no sentido de atingir os alvos glicémicos aconselhados para uma melhor qualidade de vida destes indivíduos.

El-Laboudi AH, *et al*⁵⁶ constata uma redução significativa da variabilidade glicémica à 26ª semana no grupo que realizou monitorização contínua da glicose, quando comparado com o grupo que realizou auto monitorização. A redução dos índices de variabilidade glicémica está significativamente correlacionada com melhoria dos valores de HbA1c exceto no que respeita ao tempo em hipoglicemia, uma vez que este não se reflete em valores HbA1c aumentados apesar de contribuir para o aumento da variabilidade glicémica.

Chetty VT, *et al*⁵⁷ verifica que, na população pediátrica, a monitorização contínua se associa a uma redução significativa da HbA1c comparativamente à auto monitorização, à custa de poucos efeitos adversos (reações alérgicas no local onde é colocado o adesivo e diminuição da precisão do sensor para valores de glicemia < 50 mg/dL e >250 mg/dL).⁵⁸

Assim, os sistemas de monitorização contínua revelam ser uma peça fundamental para diminuir os índices de variabilidade glicémica e os episódios de hipoglicemia que são responsáveis pelas complicações da doença a longo prazo.⁵⁹

Conclusão

Em 1993, o DCCT surge como primeiro ensaio clínico randomizado a comprovar que a terapia insulínica intensiva se revelava superior à terapêutica convencional na redução dos valores glicémicos e, por conseguinte, das complicações microvasculares e a longo prazo da DMT1.⁵

A evolução dos métodos de administração de insulina e monitorização da glicemia têm vindo a demonstrar sucesso na manutenção da HbA1c dentro dos valores recomendados, com menor impacto nos parâmetros metabólicos e cardiovasculares das crianças e jovens com DMT1, bem como uma menor incidência de hipoglicemias associadas à insulino terapia intensiva.⁶⁰

Sendo a diabetes um fator predisponente para doença cardiovascular, a obesidade e as complicações metabólicas surgem como fatores cumulativos, gerando um panorama de risco ainda mais elevado nestas crianças.

As mudanças do paradigma de tratamento, com a utilização de sistemas de monitorização contínua ou intermitente, contribuirão certamente para valores de glicemia mais estáveis, mais próximos da normalidade. Com esta mudança, espera-se que o risco de obesidade e de síndrome metabólica, assim como de disfunção endotelial se torne cada vez mais idêntico à da população sem diabetes, diminuindo a mortalidade e morbilidade acrescida inerente a fatores de risco cumulativos e superiores ao basal que são característicos da população pediátrica com DMT1. Torna-se também evidente que é fundamental investir na promoção de uma alimentação saudável e na mudança de estilo de vida, nomeadamente aumentando a prática de exercício físico. Só deste modo, aliando dieta, exercício e uma terapêutica insulínica o mais fisiológica e individualizada possível, se conseguirá mitigar os efeitos cardiovasculares a longo prazo.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Programa Nacional para a Diabetes, crianças e jovens com diabetes mellitus tipo 1. manual de formação para apoio aos profissionais de saúde e de educação, Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2019. [consultado Jan 2021] Disponível em <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/criancas-e-jovens-com-diabetes-mellitus-tipo-1-manual-de-formacao-para-apoio-aos-profissionais-de-saude-e-de-educacao-pdf.aspx>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: 2019. [consultado Jan 2021] Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
- J Galhardo, P Semedo, L Lopes, 2016, OVERWEIGHT, OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN T1D PAEDIATRIC PATIENTS, Comunicação apresentada no 42nd Annual Meeting of ISPAD, 26-29/10/ 2016, Valencia, Espanha[consultado Jan 2021]Available at: http://anuariohde.com/artigos_posters/posters/1524.pdf.
- Kadubiska A, Małachowska B, Niszewska K, Fendler W, Głowińska-Olszewska B, Bossowski A, Luczyński W. Five-year observation of the relationship between body mass index and glycosylated hemoglobin in children with Type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78:398-406. doi: 10.1080/00365513.2018.1487073.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39:686-93. doi: 10.2337/dc15-1990.
- Hanaire H, Lassmann-Vague V, Jeandier N, Renard E, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art. *Diabetes Metab*. 2008;34:401-23. doi: 10.1016/S1262-3636(08)73972-7.
- Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, et al; SWEET Study Group. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:38-45. doi: 10.1111/pedi.12416.
- Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, et al; SWEET Study Group. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. 2021;44:1176-84. doi: 10.2337/dc20-1674.
- Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51:205-10. doi: 10.1007/s00592-013-0481-y.
- Saboo B. Key elements of successful intensive therapy in patients with type 1 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19:S44-6. doi: 10.4103/2230-8210.155395.
- Neves C, Neves JS, Castro Oliveira S, Oliveira A, Carvalho D. Diabetes Mellitus tipo 1. *Rev Port Diabetes*. 2017; 12: 159-67.
- Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, et al; Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACTION). Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev*. 2018;39:629-63. doi: 10.1210/er.2017-00191.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2020;43:1979.
- Rasmussen VF, Vestergaard ET, Schwandt A, Beltrand J, Rami-Merhar B, O'Riordan SM, et al. Proportion of Basal to Total Insulin Dose Is Associated with Metabolic Control, Body Mass Index, and Treatment Modality in Children with Type 1 Diabetes-A Cross-Sectional Study with Data from the International SWEET Registry. *J Pediatr*. 2019;215:216-222.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.06.002.
- Sandhu N, Witmans MB, Lemay JF, Crawford S, Jadavji N, Pacaud D. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:631-40. doi: 10.1515/JPEM.2008.21.7.631.
- Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep*. 2017;17:92. doi: 10.1007/s11892-017-0918-8.
- McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications*. 2008;22:18-23. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2006.10.005.
- Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med*. 2021;38:e14376. doi: 10.1111/dme.14376.
- Belete R, Ataro Z, Abdu A, Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13:25. doi: 10.1186/s13098-021-00641-8.
- Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep*. 2016;16:64. doi: 10.1007/s11892-016-0751-5.
- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:2444-50. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2444.
- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4817-20. doi: 10.1210/jc.2002-020517.
- Homma TK, Noronha RM, Calliari LE. Metabolic Syndrome in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in a Mixed Population: Are Girls at a Higher Risk?. *Endocrinol Diabetes Res*. 2017; 3:2. doi: 10.4172/2470-7570.1000121
- Valerio G, Iafusco D, Zucchini S, Maffei C; Study-Group on Diabetes of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Abdominal adiposity and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:99-104. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.022.
- Sevaliev N, Strich D, Avnon-Ziv C, Levy-Khademi F. The metabolic consequences of overweight in a cohort of children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32:715-9. doi: 10.1515/jpem-2018-0483.
- de Oliveira S, da Cunha Nascimento D, Tibana RA, de Oliveira SL, de Sousa Neto IV, Falleiros RK, et al. Elevated glycosylated hemoglobin levels impair blood pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:4. doi: 10.1186/s13098-015-0118-0.
- Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2019;10:773-89. doi: 10.1007/s13300-019-0612-8.
- Dalla Pozza R, Netz H, Schwarz HP, Bechtold S. Subclinical atherosclerosis in diabetic children: results of a longitudinal study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:129-33. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00540.x.
- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-86. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
- Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia*. 2007;50:2280-8. doi: 10.1007/s00125-007-0797-7.
- Kosteria I, Schwandt A, Davis E, Jali S, Prieto M, Rottembourg D; SWEET study group. Lipid profile is associated with treatment regimen in a large cohort of children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus: a study from the international SWEET database. *Diabet Med*. 2019;36:1294-303. doi: 10.1111/dme.13963.
- Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54:919-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639. Erratum in: *Hypertension*. 2010;56:e36. PMID: 19729599.
- Drole Torkar A, Plesnik E, Groselj U, Battelino T, Kotnik P. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:597768. doi: 10.3389/fcvm.2020.597768.
- Giurgea GA, Nagl K, Gschwandtner M, Höbaus C, Hörtenhuber T,

- Koppensteiner R, et al. Gender, metabolic control and carotid intima-media-thickness in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:116-23. doi: 10.1007/s00508-014-0640-3.
35. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intima-media thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:661-5. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02894-2.
 36. Margeisdottir HD, Stensaeth KH, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jørgensen K. Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study. *Diabetes Care.* 2010;33:2043-8. doi: 10.2337/dc10-0505.
 37. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:493-8. doi: 10.2337/diabetes.51.2.493.
 38. Pezeshki Rad M, Farrokhi D, Vakili R, Omidbakhsh M, Mohammadi M. The Association between Carotid Intima-Media Thickness and the Duration of Type 1 Diabetes in Children. *Iran J Pediatr.* 2014;24:249-54.
 39. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;74:33-40. doi: 10.1016/j.diabres.2006.03.004.
 40. Putarek K, Banfic L, Pasalic M, Krnic N, Spehar Uroic A, Rojnic Putarek N. Arterial stiffness as a measure of cardiovascular risk in obese adolescents and adolescents with diabetes type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31:1315-23. doi: 10.1515/jpem-2018-0137.
 41. Järvisalo 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. doi: 10.1161/01.CIR.0000124725.46165.2C.
 42. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol.* 1992;263:H321-6. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.2.H321.
 43. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature.* 1986;320:454-6. doi: 10.1038/320454a0.
 44. Giannopoulou EZ, Doundoulakis I, Antza C, Christoforidis A, Haidich AB, Kotsis V, et al. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes.* 2019;20:668-677. doi: 10.1111/pedi.12874.
 45. Raman S, Dai H, DeLurgio SA, Williams DD, Lind M, Patton SR, et al. High hemoglobin A1c variability is associated with early risk of microalbuminuria in children with T1D. *Pediatr Diabetes.* 2016;17:398-406. doi: 10.1111/pedi.12300.
 46. Virk SA, Donaghue KC, Cho YH, Benitez-Aguirre P, Hing S, Pryke A, et al. Association Between HbA1c Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3257-63. doi: 10.1210/jc.2015-3604.
 47. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42:1593-603. doi: 10.2337/dci19-0028.
 48. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Vianna AG, Krakauer M, Pinto MS, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020(in press). doi: 10.1186/s13098-020-00529-z.
 49. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S73-S84. doi: 10.2337/dc21-S006.
 50. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics.* 2003;111:933-8. doi: 10.1542/peds.111.5.933.
 51. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care.* 2003;26:1153-7. doi: 10.2337/diacare.26.4.1153.
 52. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, Parkin CG, Grunberger G, Horová E, et al. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43:2744-50. doi: 10.2337/dc20-0112.
 53. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, et al. CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group; CDE10. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323:2388-96. doi: 10.1001/jama.2020.6940.
 54. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care.* 2020;43:37-43. doi: 10.2337/dc19-0888.
 55. Puñales MK. Como a monitorização contínua de glicose subcutânea pode colaborar na interpretação dos valores da HbA1c no diabetes melito tipo 1? *Arq Brasil Endocrinol Metabol.* 2008; 52: 299-306.
 56. El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18:806-812. doi: 10.1089/dia.2016.0146.
 57. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in Type 1 diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:79-87. doi: 10.1016/j.diabres.2008.02.014.
 58. Sachedina N, Pickup JC. Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med.* 2003;20:1012-5. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01037.x.
 59. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13:614-26. doi: 10.1177/1932296818822496.
 60. Redondo MJ, Libman I, Maahs DM, Lyons SK, Saraco M, Reusch J, et al. The Evolution of Hemoglobin A1c Targets for Youth With Type 1 Diabetes: Rationale and Supporting Evidence. *Diabetes Care.* 2021;44:301-312. doi: 10.2337/dc20-1978.



Artigo Revisão

Abordagem Prática e Clínica ao Uso Masculino de Esteróides Androgénicos Anabolizantes



Francisco Sousa Santos ^{a,b,*}, Carlos Tavares Bello ^{a,b}, João Reis ^{c,d}, Francisco Sobral do Rosário ^b, Carlos Fernandes ^{b,e}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia / Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^c Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa / Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^d Serviço de Alcoologia e Novas Dependências / Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-05-06

Accepted/Aceite: 2021-11-06

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anabolizantes/efeitos adversos;

Androgénios/efeitos adversos;

Masculino.

Keywords:

Anabolic Agents/adverse effects;

Androgens/adverse effects;

Male.

R E S U M O

O consumo de esteróides androgénicos anabolizantes (EAA) é uma prática cada vez mais frequente na população geral (principalmente no sexo masculino), no entanto este tema permanece pouco abordado pela comunidade médica. A motivação de quem usa EAA é geralmente estética pelo potencial efeito no aumento da massa muscular, no entanto estas substâncias apresentam igualmente acções indesejáveis androgénicas e estrogénicas que são em grande parte indissociáveis das miogénicas. Estas propriedades explicam pelo menos parte dos potenciais efeitos adversos associados nomeadamente na fertilidade, neuroendócrinos, psiquiátricos, cardiovasculares, metabólicos e músculo-esqueléticos. Embora alguns destes efeitos estejam claramente comprovados, outros carecem de esclarecimento, principalmente no que toca aos impactos dos EAA na saúde a longo prazo. No contacto clínico com utilizadores destas substâncias é essencial o estabelecimento duma boa relação médico-doente especialmente tendo em consideração a frequente desconfiança sentida para com a comunidade médica em relação ao tema. A cessação dos consumos será imprescindível antes de serem consideradas, caso clinicamente se justifique, possíveis intervenções que poderão incluir, entre outros, a prescrição de moduladores selectivos do receptor de estrogénio, gonadotrofinas ou psicofármacos. O conhecimento limitado dos múltiplos e possíveis efeitos associados aos EAA e de quais as melhores estratégias terapêuticas a adoptar tornam importante uma abordagem clínica multidisciplinar tendo por base fundamentos científicos e fisiopatológicos já conhecidos.

A Practical Clinical Approach to the Male Patient Using Anabolic Androgenic Steroids

A B S T R A C T

The use of anabolic androgenic steroids (AAS) is an increasingly common habit in the general population (mainly among males), yet this topic remains infrequently addressed and poorly studied by the medical community. Most users have a cosmetic motivation, looking to take advantage of the potential myogenic effects of these substances; however they can also cause undesirable androgenic and estrogenic actions which are largely inseparable from the muscular ones. These properties explain at least part of the various types of potential associated adverse effects, namely: fertility, neuroendocrine, psychiatric, cardiovascular, metabolic and musculoskeletal issues. While some of these are clearly proven side effects, others lack clarification, especially when it comes to long term health

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: fr.sousa.santos@gmail.com (Francisco Sousa Santos)

Hospital de Egas Moniz - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

R. da Junqueira 126, 1349-019 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar200021>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

consequences of AAS use. When approaching clinically users of these substances it is essential to establish a healthy doctor-patient relationship, especially taking into account the frequent distrust felt towards medical professionals regarding this subject. Stopping the use of AAS is paramount before contemplating, if clinically justifiable, further measures which can include, among others, the prescription of selective estrogen receptor modulators, gonadotropins or psychotropic medications. Given the diversity of potential AAS effects and the gaps in our knowledge related to them and how to best treat them, it would seem best to proceed henceforth with a multidisciplinary clinical approach based on the available scientific and pathophysiological knowledge.

Introdução

O termo esteróides androgénicos anabolizantes (EAA) refere-se a um grupo de compostos sintéticos estruturalmente semelhantes à testosterona com acções biológicas idênticas.¹ A sua utilização por atletas Olímpicos foi banida em 1967, no entanto curiosamente apenas na década de 90 surgem estudos a comprovar vantagens da sua utilização, nomeadamente o aumento da massa e força muscular de forma dose-dependente e aditiva ao exercício.²⁻⁵

Apesar de inicialmente esta prática ser associada a atletas profissionais, actualmente está difundida pela população geral - estima-se que 80% dos utilizadores de EAA os administrem num contexto não competitivo, por motivação estética ou na tentativa de contrariar os efeitos do envelhecimento.^{6,7}

A prevalência do consumo em homens estima-se em 1%-5%, sendo significativamente inferior no sexo feminino.^{1,8} Em Portugal, os únicos dados disponíveis são provenientes de um estudo em ginásios do grande Porto, em que 63,3% dos inquiridos já havia utilizado substâncias dopantes, sendo os EAA as mais utilizadas.⁹

A popularidade dos EAA tem sido impulsionada tanto pelos bons resultados musculares a curto prazo como pela escassez de evidência científica em relação aos seus riscos a longo prazo.⁸ A falta de conhecimentos da maioria dos clínicos é apontada como um dos factores que contribui para a grande desconfiança que a maioria dos utilizadores de EAA sente em abordar estas questões junto dos médicos.^{1,10} A maioria procura informação directamente dos seus pares, desenvolvendo fortes opiniões no processo, embora frequentemente apenas derivadas de relatos de experiências pessoais.^{1,7,10}

É fundamental preparar melhor os clínicos nesta área, de forma a afirmarem-se como uma fonte de informação científica credível. Este trabalho de revisão bibliográfica aborda os EAA utilizados, os seus riscos e possíveis intervenções clínicas.

O que são os EAA

Fisiologicamente, a testosterona é a principal hormona sexual masculina e tem como principais precursores androgénicos a deidroepiandrosterona (DHEA, juntamente com a sua forma sulfatada) e a androstenediona, ambas com efeito androgénico consideravelmente inferior. A molécula de testosterona sofre conversão endógena em estradiol mediada pela aromatase e em dehidrotosterona (DHT - com potência androgénica bastante superior à testosterona) mediada pela 5 α -redutase, pelo que a administração de doses suprafisiológicas de testosterona aumenta a concentração destes metabolitos.^{11,12}

A testosterona exerce os seus efeitos biológicos não apenas através de efeitos directos no receptor androgénico (AR), mas também indirectamente via a acção dos seus metabolitos (obtidos geralmente após conversão local nos tecidos alvo). Enquanto os efeitos no músculo parecem ser, em grande parte, mediados pela própria testosterona, noutros tecidos são principalmente mediados por estes metabolitos - efeitos da DHT nos AR dos genitais, próstata e unidade pilossebácea (onde existem níveis elevados da

5 α -reductase) e efeitos do estradiol nos receptores de estrogénios no sistema nervoso central e osso (onde existem níveis elevados de aromatase).^{13,14}

Os EAA incluem compostos esteróides sintetizados com semelhança estrutural à molécula de testosterona e com acções anabolizantes (efeito promiogénico) e androgénicas (estimulante de desenvolvimento de características sexuais masculinas). Estes efeitos biológicos são desencadeados pela ligação directa ao AR ou indirectamente via os já referidos metabolitos da testosterona.^{11,12} A singularidade do AR torna impossível dissociar por completo os efeitos anabolizantes dos androgénicos, ainda que algumas alterações à molécula de testosterona possam contribuir para um maior efeito anabólico do que androgénico, como explorado mais adiante.

Mais recentemente têm vindo a ser desenvolvidos moduladores selectivos dos receptores androgénicos - substâncias não-esteróides com especificidade tecidual com o objectivo de dissociar o efeito anabólico muscular (pretendido) do efeito androgénico (não pretendido). A prevalência do seu uso, com intuito anabólico não clínico, é inferior ao dos EAA mas encontra-se em crescimento.^{15,16} Este artigo não irá explorar o uso destas substâncias, mas sim apenas dos EAA.

Quais são os EAA utilizados

O EAA visto como “ideal” neste contexto teria um marcado efeito anabolizante e baixo potencial androgénico e estrogénico. Procura-se atingir esta “especificidade” através de diversas modificações estruturais à molécula de testosterona que pretendem, por exemplo, reduzir a sua aromatização e 5 α -redução. Por outro lado, pretende-se uma substância com um perfil farmacocinético o mais favorável possível, tanto pela sua forma de administração como biodisponibilidade e metabolização. Assim, descrevem-se de seguida algumas “estratégias” encontradas para a produção de EAA (Tabela 1) - Fig. 1^{6,11,12}:

- **17 β esterificação da testosterona:** A maioria dos EAA orais é rapidamente metabolizada aquando da primeira passagem hepática. As formas injectáveis intramusculares fazem *bypass* hepático, sendo adicionado uma cadeia de ácidos gordos (esterificação na posição 17 β) de forma a prolongar a sua libertação do depósito e assim aumentar a sua semi-vida - ésteres de testosterona.
- **17 α alquilação de testosterona:** Outra “solução” encontrada para o aumento da biodisponibilidade das formas orais de androgénios foi a 17 α -alquilação da molécula de testosterona, diminuindo assim a sua metabolização hepática. A utilização clínica destas formas alquiladas orais foi abandonada atendendo à sua hepatotoxicidade.
- **Criação de ligação dupla C1-C2 na molécula de testosterona:** A ligação dupla entre carbonos da molécula de testosterona atrasa a sua aromatização (reduzindo a produção de estradiol) e leva à sua 5 α -redução a um androgénio menos potente que a DHT. Exemplos incluem a boldenona e a metandrostenolona.

- **Remoção de grupo metil C-19 da testosterona:** Os ésteres de nandrolona/19-norandrogénios são EAA com alta afinidade para o AR e são obtidos por remoção do carbono na posição 19 da testosterona. A sua 5 α -redução dá origem a um metabolito com menor potência androgénica que a DHT. Exemplos são a nandrolona e trenbolona.
- **Outras modificações do anel A da testosterona:** Outras alterações tornam estas moléculas menos 5 α -redutíveis, o que aumenta a sua potência anabolizante relativa à androgénica. Alguns destes EAA são: oximetazona, oxandrolona, estanozolol, mesterolona, oxandrelona e metenolona.

Tabela 1. Exemplos de alguns dos EAA mais frequentemente utilizados e outros nomes pelos quais são conhecidos.

Ésteres de testosterona e outros EAA (17 β esterificados)	EAA orais (17 α alquilados)
Cipionato de testosterona	Estanozolol* (Winstrol™)
Enantato de testosterona (Testoviron®)	Metiltestosterona
Undecanoato de testosterona (Nebido®)	Mesterolona (Proviron®)
Propionato de testosterona	Oxandrolona (Anavar™/ Oxandrin™)
Decanoato de nandrolona (Deca-Durabol™)	Oximetazona (Anadrol™)
Undecanoato de nandrolona (Dynabol™)	Metandrostenolona (Dianabol™)
Cipionato de nandrolona (Dynabol™)	Tetraidrogestronina
Fempionato de nandrolona (Durabol™)	Bolasterona
Undecilenato de boldenona (Equipose™)	
Acetato de trenbolona (Trenabol™)	
Enantato de trenbolona	
Propionato de drostanolona	
Ésteres metenolona	

* Também existe uma formulação *depot* intra-muscular

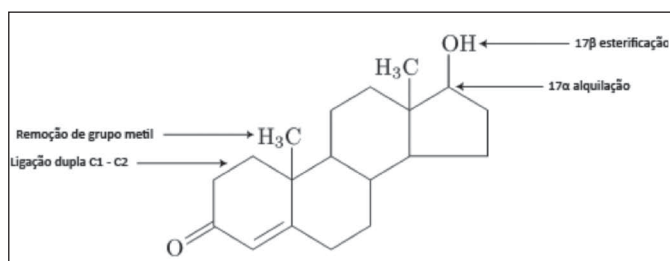


Figura 1. Molécula de testosterona e locais de algumas das possíveis modificações à sua estrutura.

Uma grande parte dos utilizadores de EAA consegue-os através de fornecedores ilegais com os quais estabelece contacto *online* ou no local de treino frequentado.⁷ A produção destes produtos é feita, na sua maioria, em “laboratórios” clandestinos, algo que naturalmente põe em causa o controlo e segurança deste processo. Num estudo holandês que analisou as substâncias utilizadas por 100 participantes, só metade continha o tipo de EAA anunciado e, em alguns casos, não existia nenhum composto activo no preparado.¹⁷

Como são utilizados os EAA

A escolha do tipo de EAA, dose e esquema de utilização é, na prática, baseada em relatos de experiências pessoais de outros utilizadores. As doses utilizadas são muito variáveis, mas geralmente são francamente superiores às prescritas no hipogonadismo,

com a maioria dos utilizadores a reportarem doses de EAA equivalentes a mais de 1000 mg por semana de testosterona.^{7,18} Embora exista pouca evidência científica que justifique um método em particular, verifica-se que a maioria dos utilizadores segue alguns “princípios” comuns^{7,10,17-19}:

- **Stacking:** designação para a utilização de vários tipos de EAA em simultâneo – geralmente ésteres de testosterona injectáveis em associação com outros EAA menos androgénicos. A convicção é que, utilizando simultaneamente tipos diferentes de EAA e tendo um deles menor efeito androgénico que o outro, pode ser utilizada uma maior dose total e assim obterem-se maiores ganhos musculares com menos efeitos adversos. É frequente a utilização simultânea de outras substâncias tais como: GH e insulina (para aumentar o efeito anabólico); inibidores da aromatase e bloqueadores selectivos dos receptores de estrogénios (para contrariar vários efeitos adversos dos EAA); diuréticos, hormona tiroideia e agonistas β -adrenérgicos (para tentar aumentar as perdas hídricas e de gordura); gonadotrofinas/hCG (para estimular a produção endógena de testosterona) e opiáceos (para reduzir as queixas musculares e tendinosas).
- **Cycling:** nome dado à toma de EAA com interrupções periódicas. Estes ciclos de utilização têm duração variável, na maioria de 6 a 18 semanas, sendo utilizadas concentrações de EAA crescentes e decrescentes – *pyramiding*. A justificação principal para o *cycling* é prevenir efeitos adversos associados ao maior tempo de utilização contínua. Podem ser escolhidos diferentes tipos de EAA conforme o objectivo pretendido para o ciclo em questão – *bulking* ou *cutting*. Durante fases de *bulking* procura-se maximizar o crescimento e volume muscular, sendo alguns dos EAA mais usados os ésteres de testosterona, oximetazona e metandrostenolona. No seguimento, muitas vezes é realizada uma fase de *cutting* em que se pretende minimizar a gordura corporal. Para isso, recorre-se a EAA que são considerados menos aromatizáveis, como a nandrolona, estanozolol e oxandrolona, dado os estrogénios poderem promover a deposição de gordura subcutânea e retenção hídrica.

Efeitos adversos do uso dos EAA

Não é possível, por motivos éticos, conduzir estudos prospectivos randomizados e controlados, sendo o conhecimento actual baseado em dados provenientes de relatos de casos e estudos retrospectivos com inúmeras limitações metodológicas. Consequentemente, os efeitos secundários agudos são melhor conhecidos do que os crónicos.

Até 88% dos utilizadores de EAA apresentam efeitos secundários mas a maioria opta por ser tratada com fármacos que controlem os sintomas em vez de suspender a sua utilização.^{7,20} Este comportamento resulta do desconhecimento da globalidade dos riscos e da convicção de que os efeitos secundários são totalmente reversíveis e raramente graves. Dados sobre mortalidade são escassos, embora esteja descrito um aumento da mortalidade entre os utilizadores de EAA.²¹

Os efeitos secundários conhecidos podem ser sistematizados:

1. Cardiovascular

O sistema cardiovascular é afectado de forma significativa a múltiplos níveis. O perfil lipídico típico apresenta uma redução do colesterol HDL e da apoA1 bem como elevação do LDL-C. Estas alterações instalam-se logo após o início dos EAA, favo-

recendo a aterogénese. O atingimento miocárdico é frequente, observando-se alterações estruturais, funcionais e electrofisiológicas: a hipertrofia concêntrica e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo desenvolvem-se de forma dose-dependente e diferem da hipertrofia fisiológica dos desportistas, nos quais não se observa compromisso do relaxamento ventricular. Adicionalmente documentam-se alterações na regulação autonómica, diminuição da estabilidade eléctrica cardíaca e alterações da repolarização ventricular. Não há consenso acerca do impacto na tensão arterial, embora se considere que possam existir efeitos hemodinâmicos deletérios por redução da elasticidade arterial aórtica e retenção hidrosalina. Mortalidade cardiovascular precoce atribuível ao uso de EAA é controversa, embora estudos de cadáveres de utilizadores com causa de morte cardíaca tenham identificado alterações isquémicas cardíacas crónicas.²²

2. Hematopoiético

A testosterona e a dihidrotestosterona estimulam a eritropoiese de forma tanto directa, como indirectamente, aumentando a sensibilidade tecidual à eritropoietina e reduzindo a hepcidina. Observa-se uma elevação do hematócrito e hemoglobina em até 40% dos utilizadores. Os androgénios aumentam o 2,3 bifosfoglicerato eritrocitário e reduzem a afinidade da hemoglobina para oxigénio, facilitando a sua entrega aos tecidos. Os androgénios estimulam linhagens celulares adicionais (granulopoiese e trombopoiese) e modulam a coagulação (aumentando a actividade dos receptores de tromboxano A2, actividade da antitrombina III, proteína S, reduzindo níveis do complexo plasmina- α 2-antiplasmina, factor XIIc e antitrombina). O aumento do hematócrito, massa eritrocitária e actividade dos receptores de tromboxano A2 (apesar da elevação concomitante de factores fibrinolíticos) condicionam elevação do risco aterotrombótico e tromboembólico.²⁰

3. Neuroendócrino

Os EAA suprimem o eixo hipotálamo-hipofiso-gonadal, sendo uma causa frequente de hipogonadismo hipogonadotrófico e podendo resultar em infertilidade, disfunção sexual (25%), atrofia testicular e ginecomastia. A ginecomastia resulta adicionalmente da aromatização de ésteres de testosterona em estradiol, alterando o microambiente hormonal no tecido glandular mamário.

A suspensão dos EAA conduz, na maioria dos casos, a uma gradual recuperação do eixo com a normalização da concentração de testosterona a anteceder o retorno da espermatogénese e fertilidade. Esta recuperação pode ser demorada (com relatos de até 3,7 anos), sobretudo quando a utilização de EAA foi duradoura e em elevadas doses.²³ Ainda assim, permanecem dúvidas quanto à recuperação total da capacidade secretória das células de Leydig a longo prazo e estão inclusive descritos raros casos de doentes cuja função gonadal não recuperou após a suspensão dos EAA, possivelmente devido a toxicidade testicular directa.^{25,25}

4. Neuropsiquiátrico

Os efeitos psiquiátricos e comportamentais dos EAA apresentam elevada variabilidade inter e intra-individual. Há uma relação bidireccional entre o uso de EAA e doença psiquiátrica; tanto os estudos naturalísticos como os ensaios com voluntários saudáveis encontram importantes alterações do comportamento e sintomatologia psiquiátrica numa relação dose-dependente. Nos utilizadores de EAA há diagnóstico psiquiátrico até 5 vezes mais frequente do que na popula-

ção e aumento da mortalidade (40% atribuível a suicídio).²⁶

Os sintomas mais comuns são alterações de humor, ansiedade, alterações da vida instintiva (sono, apetite, libido). A existência de antecedentes familiares de perturbação de humor ou dependências não parece ser um preditor do desenvolvimento de quadro psiquiátrico *major*.

Nos utilizadores regulares de EAA encontram-se frequentemente quadros maniformes secundários (elação de humor, irritabilidade ou agressividade) com incidência de 4,6%. Está também descrito um efeito de *rebound* depressivo durante a descontinuação de EAA. Este será particularmente importante porque irá induzir modulação do humor, e explicar em parte a perpetuação do uso destas substâncias, apesar dos efeitos prejudiciais.²⁷

Psicoses induzidas pelos EAA estão também descritas, nomeadamente episódios de mania psicótica ou delírios persecutórios (sem alterações de humor) em relação cronológica com a sua utilização.²⁷

As perturbações dismórficas corporais, nomeadamente a dismorfia muscular - perturbação da imagem corporal em que o indivíduo considera ter volume muscular insuficiente apesar de apresentar aparência normal ou muscular - é uma entidade frequentemente ligada ao uso de EAA.²⁸

Autores como Griffiths integram este tema no grupo das “dependências da imagem corporal”, caracterizando pessoas que dirigem os seus hábitos, comportamentos e espaço mental a manter ou desenvolver uma determinada imagem corporal, recorrendo para isso a dieta, exercício ou uso de substâncias como os EAA e negligenciando outros aspetos da sua vida.²⁹

Estudos reportam propriedades aditivas dos EAA: desenvolvimento de sintomas como *craving*, abstinência e estreitamento do campo de interesses; envolvimento em actividades ilícitas típicas das dependências (obtenção ilícita de EAA, aumento da agressividade). A prevalência de outros comportamentos aditivos é muito elevada nesta população (até 30% dos utilizadores) sendo as principais substâncias utilizadas o álcool, cocaína e anfetaminas.³⁰

Considera-se que haverá nesta entidade mecanismos biológicos (neuroendócrinos, abstinência) e psicológicos (auto-imagem corporal) a concorrer na perpetuação dos comportamentos disfuncionais, dificultando a intervenção.

Estudos animais documentam efeitos moduladores em múltiplos circuitos neuronais do sistema nervoso central, como nas vias da substância P, glutamato, GABA, serotonina, dopamina, bem como fenómenos de neurotoxicidade directa. O atingimento destas vias não é uniforme e possivelmente varia de acordo com a susceptibilidade individual e padrões de utilização de EAA. Alguns autores defendem que mecanismos periféricos relacionados com as endorfinas são importantes na modulação de humor positivo associado ao exercício físico e comportamento alimentar. A variedade de mecanismos diferentes poderá estar na base da elevada heterogeneidade clínica observada nas manifestações psiquiátricas provocadas pelos EAA.^{26,31}

5. Hepático

A hepatotoxicidade encontra-se bem documentada nos EAA administrados por via oral, sendo invulgar em contexto de administração injectável. A lesão hepática pode resultar da libertação de radicais livres de oxigénio e inibição do metabolismo de colesterol, resultando em hiperbilirrubinemia moderada (colestase intra-hepática) e elevações residuais das transaminases. Em termos estruturais, está descrita a ocorrência de esteatose hepática (comum), *peliosis hepatis* (quistos hemorrágicos), hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos e carcinoma hepatocelular (raro). A suspensão dos EAA leva, na maioria dos casos, à reso-

lução da colestase e das lesões estruturais benignas. As elevações das transaminases são comuns no exercício físico regular, pelo que alterações laboratoriais neste contexto deverão ser avaliadas cautelosamente.^{20,32}

6. Músculo-esquelético

Os EAA exercem os seus efeitos anabólicos actuando no AR, induzindo hipertrofia das fibras musculares tipo I e II, bem como aumentando o número de núcleos celulares e capilares por fibra. O tecido ósseo também é afectado, aumentando a sua dimensão e densidade. Os tendões sofrem alterações estruturais directamente provocadas pelos EAA, reduzindo a sua robustez. Estes efeitos, aliados a níveis excessivos de exercício físico, impõem uma sobrecarga mecânica nas estruturas tendinosas e metabólica nas estruturas musculares, favorecendo a ocorrência de ruptura tendinosa e rbdomiolise. Em jovens, os EAA podem acelerar o encerramento das placas de crescimento e comprometer a estatura final.³²

7. Renal

Pode ocorrer lesão renal aguda em utilizadores de EAA por rbdomiolise, hiperbilirrubinemia (nefropatia dos ácidos biliares) e por glomerulonefrite focal segmentar. A utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteróides e dietas hiperproteicas poderão contribuir para a lesão renal. A creatinina constitui um fraco marcador de lesão renal dada a presença de maior massa muscular, que por si só eleva a creatinina, recomendando-se a cistatina C para o cálculo da taxa de filtração glomerular.³²

8. Infecioso

Os utilizadores de EAA têm maior risco de complicações infecciosas devido à administração por via intramuscular (por vezes sem seguirem regras de assepsia devidas) e pela origem duvidosa de alguns EAA. Infecções pelo VIH, hepatite B e C podem ocorrer, bem como infecções bacterianas nos locais de administração.³²

9. Outros

É frequente o aparecimento de acne, hipertricose, alopecia e estrias – resultantes da hipertrofia das glândulas sebáceas, estimulação dos AR no folículo piloso e rápido crescimento muscular (sem o tempo necessário à adaptação cutânea).

O risco de neoplasias malignas parece ser superior para tumores hepáticos, leiomiomas testiculares e carcinoma de células renais, não existindo evidência a sustentar associação com neoplasia da próstata.^{33,34}

Avaliação do homem utilizador de EAA

Avaliação Clínica

Os indivíduos, maioritariamente de sexo masculino, entre 17 e 30 anos, recorrem à consulta por dois motivos: seguimento clínico e laboratorial que lhes permita maior segurança enquanto utilizam drogas ilícitas (este acompanhamento pode eventualmente reduzir complicações, mas, por outro lado, permite uma sensação de segurança que promove o consumo) ou avaliação clínica e tratamento de sintomas relacionados com a utilização e privação dos EAA (Tabela 2)^{8,35}:

A história clínica deve registar todas as substâncias utilizadas, doses, duração dos ciclos, tempo de utilização e motivação para a

Tabela 2. Sinais e sintomas em utilizadores de EAA.

Sistema/Área	Sinais / sintomas
Musculoesquelético	Desproporção muscular corporal e tendinopatias.
Endocrinológico	Sinais de hipogonadismo tais como: ginecomastia, diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade ou atrofia testicular.
Dermatológico	Acne, estrias, alopecia androgénica e reacções inflamatórias/infeções no local de injeção.
Cardiovascular	HTA, sinais de disfunção diastólica, enfarte do miocárdio ou pulso arritmico, eventos tromboembólicos
Psiquiátrico	Depressão, ansiedade, perturbações dismórficas corporais, aumento da agressividade, comportamento violento, quadros maniformes, psicoses, anorexia, diminuição de libido ou insónia. Associação a outros consumos como álcool, tabaco ou drogas
Hepático	Icterícia e outros sinais de disfunção hepática
Renal	Oligúria

utilização destas substâncias. É importante também o tipo de dieta e treino realizado.

Avaliação laboratorial

Dado que nem todas estas substâncias são facilmente doseáveis e a concentração plasmática de testosterona pode ter uma vasta variabilidade interpessoal, a detecção do uso de EAA em atletas de competição pode ser suspeitada em caso de um rácio testosterona/epitesterona urinário (fisiologicamente à volta de 1) aumentado ou em caso de alteração marcada no perfil de concentrações de androgénios do atleta ao longo do tempo (por comparação com uma medição inicial) – este é o conceito de passaporte biológico.

Fora do desporto profissional, não existe nenhum teste laboratorial na prática clínica que detecte a utilização de EAA *per se*. A forma mais eficaz de diagnóstico é perguntar directamente sobre a sua utilização.^{1,8,36} A avaliação complementar poderá incluir vários parâmetros - Tabela 3. A avaliação inicial deverá incluir pelo menos: hemograma; ionograma; creatinina; glicose em jejum; GGT; AST; ALT; bilirrubinas; colesterol total; cLDL; cHDL; triglicéridos; testosterona; albumina; SHBG; FSH; LH; IGF-1; TSH; ft4 e PSA.

Tabela 3. Alterações laboratoriais frequentemente encontradas em homens utilizadores de EAA.

Parâmetro	Alteração
Hemograma	Elevação de hemoglobina e hematócrito; redução de hepcidina
Perfil lipídico	Redução dos níveis do colesterol HDL e apoA1 e elevação de LDL
Parâmetros hepáticos	Aumento das transaminases e marcadores de colestase com as formas orais de EAA
Renal/Urológico	Aumento de creatinina; aumento de PSA
Gonadotrofinas	Normalmente suprimidas
SHBG e TBG	Diminuídas
Testosterona	Aumentada em caso de uso de testosterona; diminuída em caso de outros EAA
Estradiol	Variável dependendo do tipo de EAA e ciclos utilizados
INSL3	Diminuída
Imibina B e AMH	Diminuídas
Espermograma	Diminuição de contagem de espermatozoides

SHBG - sex hormone-binding globulin; INSL3 - insulin-like peptid 3; AMH - anti-Müllerian hormone.

Abordagem terapêutica

“Tratar” homens utilizadores de EAA levanta várias questões. A primeira é de ordem moral e ética, considerando que a toma destas substâncias ilegais é voluntária, por motivações estéticas e, frequentemente, com conhecimento dos riscos associados. A decisão de tratar doentes que mantêm consumos deve ser criteriosa, de forma a não incentivar/facilitar a manutenção dos mesmos.¹

Por outro lado, considerando a desconfiança com que a maioria dos utilizadores vê a comunidade médica, torna-se importante estabelecer uma relação de confiança médico-doente.¹⁰ Apenas assim será possível uma boa adesão às medidas propostas e compreensão da importância/interesse da descontinuação destes consumos.⁶

A falta de dados científicos de qualidade quanto aos riscos dos EAA (nomeadamente a longo prazo) e a inexistência de ensaios clínicos desenhados de forma a conhecer a melhor abordagem terapêutica são questões importantes. Por falta de evidência científica, as intervenções propostas são em grande parte baseadas em relatos da experiência clínica de alguns centros e fundamentos teóricos, sendo toda a prescrição farmacológica *off-label*. Será essencial a constituição de equipas multidisciplinares. Nestas será nuclear a Endocrinologia e a Psiquiatria com apoio de outras áreas como Nutrição, Medicina Desportiva e Ortopedia.³⁶

Descontinuação de consumos de EAA

A intenção de cessar consumos é determinante para a conduta clínica. Quando não existe, é importante explicar os riscos de saúde associados aos EAA, pois alguns utilizadores consideram não estar bem informados e podem mudar de opinião.¹⁰ Para aqueles com vontade expressa de abandonar estes consumos é importante a aceitação da inevitável perda de força e massa muscular associada.

A forma mais indicada de descontinuação é discutível. Em homens com condições (psicológicas, sociais e somáticas) de tolerar os sintomas de *withdrawal*/hipogonadismo e sem premência para a fertilidade, os consumos androgénicos poderão ser suspensos de forma abrupta, sem intervenção farmacológica. Esta conduta é baseada na evidência que a recuperação espontânea do eixo hipotálamo-hipófise-testículo é a regra e começa 3-6 meses após suspender os EAA, embora possa demorar anos.³⁷

Em homens sem desejo imediato de fertilidade mas com risco de importante hipogonadismo - por exemplo em caso de história de sintomas incapacitantes num episódio prévio de cessação ou longa duração dos consumos - poderá ser considerada a prescrição de um esquema de desmame androgénico. Será importante estabelecer um acordo/contrato médico-doente detalhando as condições da prescrição, sendo a abstinência de consumo de EAA indispensável. O esquema de desmame terá como objectivo manter concentrações de testosterona normais durante meses antes da suspensão completa. São privilegiadas formulações de testosterona menos sujeitas a abuso e menos supressoras do eixo, nomeadamente as transdérmicas.¹

Hipogonadismo

Dada a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas pelas doses elevadas de androgénios, é frequente a ocorrência de hipogonadismo hipogonadotrófico na sequência da cessação destes consumos. O tempo de recuperação é variável, podendo expor os doentes a períodos de hipogonadismo.

Poderá ser realizada uma avaliação complementar apenas no

caso de sintomas de hipogonadismo com duração superior a 6 meses. Em caso de gonadotrofinas indeseáveis, dever-se-á indagar quanto à retoma do uso de EAA uma vez que habitualmente já existe uma recuperação parcial do eixo neste momento. Se confirmada a abstinência, em caso de testosterona baixa com gonadotrofinas muito baixas deverão ser consideradas outras causas de hipogonadismo hipogonadotrófico. Após excluídas outras etiologias, se o hipogonadismo for bem tolerado, poderá ser considerada a vigilância até à recuperação do eixo. Por outro lado, em caso de gonadotrofinas elevadas deverão ser consideradas causas de disfunção testicular primária ou a toma de inibidores de aromatase ou moduladores selectivos do receptor de estrógeno (SERM's).¹

Em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico mal tolerado, numa primeira abordagem não deve ser iniciada reposição androgénica por perpetuar a supressão do eixo. Uma alternativa, de acordo com a experiência de alguns autores, consiste em estimular a produção hipofisária de LH através do bloqueio estrogénico (um potente inibidor da produção hipotalâmica de GnRH). Para isso poder-se-á recorrer à toma de um SERM - por exemplo tamoxifeno (20 mg diários) ou clomifeno (25 mg em dias alternados com 50 mg) - ou um inibidor da aromatase (reduzindo a produção de estradiol) - anastrozole (1 mg diário).^{1,6,8,36} A eficácia poderá ser muito variável dado a disfunção da unidade hipotálamo-hipofisária destes doentes.¹⁴ Os efeitos destes fármacos anti-estrogénicos na população masculina estão pouco estudados (particularmente a longo prazo), podendo ter interferência negativa na massa óssea, função sexual e coagulação.^{38,39} O clomifeno está contra-indicado em caso de patologia hepática, depressão ou antecedentes de tumor intracraniano, enquanto o tamoxifeno não deverá ser prescrito em caso de antecedentes de doença tromboembólica.

Caso não exista uma resposta na concentração das gonadotrofinas ou testosterona em 4 semanas, poderá ser considerado utilizar hCG (1000-3000 UI 2-3 vezes por semana - em Portugal apenas disponível sob a forma de hCG recombinante), com reavaliação laboratorial em 8 semanas. Embora estimule a produção endógena de testosterona, a toma de hCG irá perpetuar a supressão da produção endógena de LH e FSH pelo que retardará a recuperação deste eixo hormonal. Constitui, neste sentido, uma nova iatrogenia pelo que deverá ser considerada cautelosamente.^{1,6,8} A toma de HCG está contra-indicada em caso de tumor testicular/prostático ou antecedentes de doença tromboembólica.

Infertilidade

A toma de androgénios suprime a produção endógena de testosterona e diminui a sua concentração intra-testicular, podendo levar à infertilidade, com alterações na contagem e/ou características dos espermatozoides.³⁷ Assim, a suspensão dos consumos de EAA e recuperação da produção endógena de testosterona são os factores mais importantes para normalizar a espermatogénese.⁶

Após a suspensão dos EAA, a recuperação do espermograma é mais tardia (3-6 meses) que a recuperação da produção de testosterona. Em caso de intenção concepcional sem premência, aguarda-se pelo menos 6 meses até avaliar a recuperação da contagem de espermatozoides. Se for confirmada oligo-azoospermia, o eixo das gonadotrofinas deve ser avaliado.¹

No caso de casais com “urgência” para conceber, deverá ser considerada terapêutica com hCG ou clomifeno até atingir concentrações de testosterona na metade superior do limite de referência, mantendo terapêutica até à concepção. Apesar de retardar a recuperação do eixo endógeno, existe mais experiência clínica com a prescrição de hCG do que clomifeno. Na ausência de res-

posta dos níveis de testosterona em 3 meses, deverão ser consideradas outras causas de hipogonadismo.

Em caso de oligo-azoospermia sem melhoria poderão ser considerados procedimentos mais invasivos como a extração de espermatozoides testiculares por microdissecção (TESE).^{1,6,8}

Ginecomastia

A ginecomastia é frequente (até 50%) e relaciona-se com o desequilíbrio do balanço androgénios-estrogénios na mama.⁴⁰ Fármacos utilizados neste contexto, como a finasterida e hCG, podem contribuir para esta alteração.⁶ Em casos de duração inferior a 1 ano, após exclusão de outras etiologias, uma medida potencialmente eficaz é um *trial* de tamoxifeno 20 mg diários durante até 3 meses. Em caso de recorrência ou persistência, a alternativa será o tratamento cirúrgico.⁴¹

Saúde mental

Na avaliação psiquiátrica é importante a avaliação do padrão de utilização de EAA no espectro dos comportamentos aditivos, avaliação de eventual perturbação da imagem corporal ou perturbações ansiosa, de humor ou psicótica co-mórbida.

Por haver ainda pouca investigação nesta área, as intervenções são feitas por extrapolação das intervenções em perturbações psiquiátricas próximas como a dismorfia corporal, doenças do comportamento alimentar, dependências ou perturbação obsessivo-compulsiva. A intervenção deve ser multidisciplinar, em parceria com a Endocrinologia e a Psicologia e, sempre que indicado, envolvidos outros parceiros como familiares, dietistas e treinadores.

Sempre que sintomas aditivos estejam presentes deve ser proposto um programa de psicoterapia com orientação cognitivo-comportamental. A psicoterapia tem também indicação na presença de outros sintomas como alterações de humor ou perturbação dismórfica corporal.

A intervenção farmacológica é primeira linha na presença de sintomas maniformes, sintomas psicóticos ou alterações do comportamento graves, podendo ser utilizados antipsicóticos como a olanzapina 5 mg/dia ou estabilizadores do humor como o valproato de sódio 600 mg/dia. Psicofármacos devem ser utilizados nos quadros de humor e ansiedade mais graves ou resistentes, podendo ser administrados inibidores selectivos da recaptção da serotonina, como o escitalopram 10 mg/dia ou a sertralina 50 mg/dia. Nas dependências comportamentais há estudos positivos com a naltrexona e bupropiom, com uso *off-label*.⁴²

Conclusão

A crescente utilização de EAA torna relevante o aprofundamento dos conhecimentos da comunidade médica. Algumas das questões mais prementes estão relacionadas com a grande variedade de substâncias utilizadas neste contexto, algumas dúvidas que persistem em relação aos riscos reais a médio-longo prazo da sua utilização e a forma de abordar os possíveis efeitos secundários associados. Uma abordagem clínica despreconceituosa e multidisciplinar com base no conhecimento científico disponível é a melhor forma de dissuadir da utilização destas substâncias e tratar os seus efeitos adversos.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. de Ronde W, Smit DL. Anabolic androgenic steroid abuse in young males. *Endocr Connect.* 2020;9:R102–11. doi: 10.1530/EC-19-0557.
2. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. *J Urol.* 2001;165:371–3.
3. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335:1–7.
4. Elashoff JD, Jacknow AD, Shain SG, Braunstein GD. Effects of anabolic-androgenic steroids on muscular strength. *Ann Intern Med.* 1991;115:387–93.
5. Kanayama G, Pope HG. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;464:4–13. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.039.
6. Rahnama CD, Lipshultz LJ, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101:1271–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002.
7. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: A survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:644–51.
8. Anawalt BD. Diagnosis and management of anabolic androgenic steroid use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2490–500. doi: 10.1210/je.2018-01882.
9. Massada M, Ribeiro S, Ferreira V. Consumo de substâncias dopantes no desporto recreativo português – um estudo em praticantes de musculação. *Rev Med Desportiva Inf.* 2011;2:19–21.
10. Harvey O, Keen S, Parrish M, van Teijlingen E. Support for people who use anabolic androgenic steroids: a systematic scoping review into what they want and what they access. *BMC Public Health.* 2019;19:1024. doi: 10.1186/s12889-019-7288-x.
11. Fragkaki AG, Angelis YS, Koupparis M, Tsantili-Kakoulidou A, Kokotos G, Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids.* 2009;74:172–97.
12. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 2008;154:502–21.
13. Martin Martins J, Garcia e Costa J, Reis D. *Andrologia.* Lisboa: Lidel; 2018.
14. Handelsman DJ. Androgen misuse and abuse. *Endocr Rev.* 2021;42:457–501. doi: 10.1210/edrv/bnab001.
15. Mohler ML, Bohl CE, Jones A, Coss CC, Narayanan R, He Y, et al. Nonsteroidal Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs): Dissociating the Anabolic and Androgenic Activities of the Androgen Receptor for Therapeutic Benefit. *J Med Chem.* 2009;52:3597–617.
16. Van Wagoner RM, Eichner A, Bhasin S, Deuster PA, Eichner D. Chemical composition and labeling of substances marketed as selective androgen receptor modulators and sold via the Internet. *JAMA.* 2018;318:2004–10. doi: 10.1001/jama.2017.17069.
17. Smit DL, de Hon O, Venhuis BJ, den Heijer M, de Ronde W. Baseline characteristics of the HAARLEM study: 100 male amateur athletes using anabolic androgenic steroids. *Scand J Med Sci Sport.* 2020;30:531–9. doi: 10.1111/sms.13592.
18. Cohen J, Collins R, Darkes J, Gwartney D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007;4:12. doi: 10.1186/1550-2783-4-12.

19. Llewellyn W. *Anabolics*. 11th ed. Jupiter: Molecular Nutrition; 2017.
20. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16:199–211.
21. Pärssinen M, Seppälä T. Steroid Use and Long-Term Health. *Sport Med*. 2002;32:83–94.
22. Kistler L, Büttner A. Todesfälle Bei Anabolikamissbrauch Todesursache, Befunde Und Rechtsmedizinische Aspekte [Dissertation]. München: Faculty of Medicine; 2006.
23. Rasmussen JJ, Selmer C, østergren PB, Pedersen KB, Schou M, Gustafsson F, et al. Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation: A case-control study. *PLoS One*. 2016;11:e0161208. doi: 10.1371/journal.pone.0161208.
24. De Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: A comprehensive review. *BJU Int*. 2011;108:1860–5.
25. Rasmussen JJ, Albrethsen J, Frandsen MN, Jørgensen N, Juul A, Kistorp C. Serum insulin-like factor 3 levels are reduced in former androgen users suggesting impaired Leydig cell capacity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106:e2664–e2672. doi: 10.1210/clinem/dgab129.
26. Piacentino D, Kotzalidis G, Casale A, Aromatario M, Pomara C, Girardi P, et al. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review. *Curr Neuropharmacol*. 2014;13:101–21. doi: 10.2174/1570159X13666141210222725.
27. Pope H, Katz D. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry*. 2015;51:375–82. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950050035004.
28. Behar R, Molinari D. Dismorfia muscular, imagen corporal y conductas alimentarias en dos poblaciones masculinas. *Rev Med Chil*. 2010;138:1386–94.
29. Foster AC, Shorter GW, Griffiths MD. Muscle dysmorphia: Could it be classified as an addiction to body image? *J Behav Addict*. 2015;4:1–5. doi: 10.1556/JBA.3.2014.001.
30. Quaglio G, Fornasiero A, Mezzelani P, Moreschini S, Lugoboni F, Lechi A. Anabolic steroids: Dependence and complications of chronic use. *Intern Emerg Med*. 2009;4:289–96.
31. Mędraś M, Brona A, Józków P. The central effects of androgenic-anabolic steroid use. *J Addict Med*. 2018;12:184–92. doi: 10.1097/ADM.0000000000000395.
32. Pope HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2014;35:341–75. doi: 10.1210/er.2013-1058.
33. Kraus S, Emmert S, Schön M, Haenssle H. The dark side of beauty: acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. *Arch Dermatol*. 2012;148:1210–2. doi: 10.1001/archdermatol.2012.855.
34. Renshaw A, Froehner M, Fischer R, Wirth MP. Intratesticular leiomyosarcoma in a young man after high dose doping with oral turinabol. *Cancer*. 2000;88:2195–6.
35. Rocha M, Aguiar F, Ramos H. O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2014;9:98–105.
36. The Swedish Clinical Guideline on: The Abuse of Anabolic Androgenic Steroids (AAS) and Other Hormonal Drugs. Stockholm: Dopingjouren; 2011.
37. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med*. 2017;47(9):1869–83.
38. Nóvoa FJ, Boronat M, Carrillo A, Tapia M, Díaz-Cremades J, Chirino R. Effects of tamoxifen on lipid profile and coagulation parameters in male patients with pubertal gynecomastia. *Horm Res*. 2002;57:187–91.
39. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SAM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369:1011–22. doi: 10.1056/NEJMoa1206168.
40. de Luis D, Aller R, Cuéllar L, Terroba C, Romero E. Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature. *An Med Interna*. 2001;18:489–91.
41. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bártfai G, Corona G, et al. EAA clinical practice guidelines—gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7:778–93. doi: 10.1111/andr.12636.
42. Sussman SY. *The Cambridge handbook of substance and behavioral addictions*. Cambridge: Cambridge University Press;2020.



Caso Clínico

Intoxicação Voluntária por Insulina: Uma Causa Rara de Hipoglicémia



Joana Sousa Martins ^{a,*}, Rita Ramos ^a, Sofia Fraga ^a, Margarida Pinto ^a

^a Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-03-02

Accepted/Aceite: 2021-07-25

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Hipoglicemia/induzida quimicamente;
Insulina/intoxicação;
Overdose de Medicamentos.

Keywords:

Drug Overdose;
Hypoglycemia/chemically induced;
Insulin/poisoning.

R E S U M O

A intoxicação voluntária por insulina é uma situação rara na prática clínica, sobretudo em idade pediátrica. Pode causar hipoglicémia persistente, de difícil controlo, com risco de coma, défices neurológicos permanentes e morte. Apresenta-se o caso de uma adolescente de 14 anos, admitida na urgência pediátrica por episódio convulsivo, em contexto de hipoglicémia (glicémia capilar de 17 mg/dL). Apurou-se que tinha uma irmã com diabetes *mellitus* tipo 1 e que teria havido administração voluntária de insulina subcutânea de ação longa e de ação rápida nas 48 horas prévias ao internamento, com intenção suicida. Durante o internamento, manteve necessidade de aporte contínuo de dextrose endovenosa até 75 horas após admissão para manter níveis de glicémia adequados. Com a apresentação deste caso, os autores pretendem partilhar a sua experiência na orientação terapêutica de uma situação clínica rara, salientando as alterações na farmacocinética da insulina subcutânea quando administrada em doses elevadas numa adolescente sem diabetes.

Intentional Insulin Overdose: A Rare Cause of Hypoglycemia

A B S T R A C T

Intentional insulin overdose is rare in clinical practice, especially in pediatrics. It can cause persistent hypoglycemia, difficult to control, with risk of coma, neurological deficits and death. The authors present a case of a 14-year-old teenager brought to the pediatric emergency room after a seizure in the context of hypoglycemia (capillary glycemia of 17 mg/dL). It was found that she had a sister with type 1 diabetes mellitus and that there had been a voluntary administration of long and fast-acting subcutaneous insulin in the 48 hours prior to hospitalization, with suicidal intent. During hospitalization, the patient needed continuous intravenous dextrose up to 75 hours after admission to maintain adequate blood glucose levels. With the presentation of this case, the authors intend to share their experience in the management of an uncommon clinical situation, highlighting the changes in the subcutaneous insulin's pharmacokinetics when administered in high doses in an adolescent without diabetes.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: joanam1@campus.ul.pt (Joana Sousa Martins)

Av. Torrado da Silva, 2805-267 Almada, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc210008>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

A insulina é um fármaco usado na prática clínica, constituindo o pilar no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 1, podendo igualmente ser utilizada no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, quando clinicamente indicado. A sua farmacocinética é caracterizada por uma grande variabilidade intra e inter-individual, especialmente a nível da absorção, que constitui um importante condicionante para o início e duração de ação. Esta depende de vários fatores, nomeadamente o local de injeção, a técnica utilizada, o tamanho do depósito subcutâneo e fluxo sanguíneo no local de injeção.^{1,2}

A intoxicação voluntária por insulina é uma situação rara, sobretudo em idade pediátrica. Pode causar hipoglicémia persistente, de difícil controlo, podendo evoluir para coma, défices neurológicos permanentes e morte.³ Os dados mais recentes da Associação Americana de Centros de Controlo de Venenos referentes ao ano de 2019, reportam 7044 casos de intoxicação por insulina, correspondendo a 0,33% da totalidade de intoxicações. Destes, 408 (5,8%) ocorreram em crianças e jovens com idade igual ou inferior a 19 anos. Da totalidade dos casos, 804 (11,4%) foram intoxicações intencionais.⁴ Não existem dados disponíveis relativos à realidade portuguesa.

Caso Clínico

Adolescente de 14 anos, sexo feminino, previamente saudável, sem antecedentes pessoais relevantes e sem medicação habitual. Antecedentes familiares de irmã de 20 anos com diabetes *mellitus* tipo 1 e ausência de antecedentes familiares conhecidos de doença psiquiátrica. Trazida à Urgência Pediátrica por episódio caracterizado por alteração do estado de consciência, sialorreia e movimentos clónicos dos quatro membros com 20 minutos de duração. Objetivada na altura uma glicémia capilar de 17 mg/dL, que reverteu após administração endovenosa de dextrose hipertónica.

À admissão na Urgência Pediátrica, encontrava-se hemodinamicamente estável, com glicémia capilar de 88 mg/dL, discurso incoerente, sem outras alterações ao exame neurológico. Salientavam-se à observação, várias lesões cutâneas traumáticas puntiformes em várias fases de cicatrização nos antebraços e quadrantes inferiores do abdómen.

Apurou-se que teria havido administração voluntária de insulina subcutânea de ação lenta (glargina) e ação rápida (lispro) nas 48 horas que antecederam o internamento, com intenção suicida. Não foi possível confirmar a dose total administrada, estimando-se cerca de 560 unidades. Dos exames complementares de diagnóstico realizados, destacava-se: ausência de parâmetros inflamatórios aumentados, gasimetria venosa e ionogramas seriados com doseamento sérico de potássio, fósforo e magnésio dentro dos valores de referência, assim como pesquisa de tóxicos na urina negativa.

Durante o internamento, manteve valores de glicémia flutuantes com períodos frequentes de hipoglicémia (mínimo 44 mg/dL) sempre sem sintomatologia associada, nomeadamente tremor, palpitações, diaforese, náusea, tontura ou cefaleia. Estes períodos de hipoglicémia condicionaram um aumento progressivo do aporte de dextrose endovenosa (máximo de 5,2 mg/kg/min), associado a uma dieta rica em hidratos de carbono e aporte entérico contínuo por sonda nasogástrica durante o período noturno. Os valores de glicémia estabilizaram às 60 horas de internamento, permitindo uma diminuição progressiva do aporte de dextrose, que suspendeu às 75 horas após admissão (Fig. 1). Após estabilização metabólica, foi observada por Pedopsiquiatria, tendo sido diagnosticada perturbação depressiva das emoções e comportamento e medicada

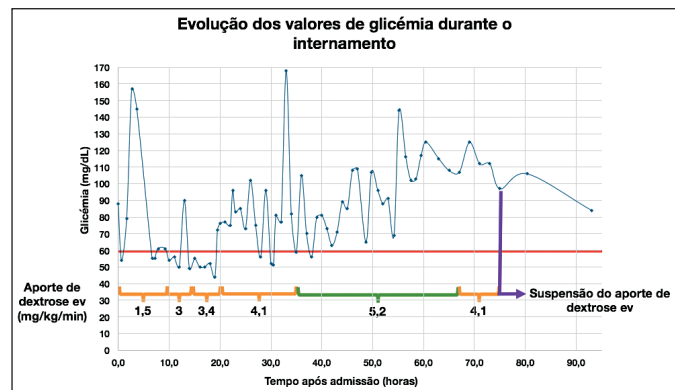


Figura 1. Evolução dos valores de glicémia ao longo do internamento.

com escitalopram 5 mg/dia, quetiapina 50 mg/dia e diazepam 5 mg em SOS. Mantém até à data seguimento regular em consulta de Pedopsiquiatria e Psicologia, sem registo de novas tentativas de suicídio (tempo de seguimento de 2 anos). Permanece atualmente sem quaisquer sequelas neurológicas.

Discussão

A intoxicação voluntária por insulina em doentes sem diabetes é rara na prática clínica, sendo mais comum em doentes com patologia psiquiátrica, em familiares de doentes com diabetes insulino-tratados e em profissionais de saúde.⁵ Trata-se de uma situação ainda menos frequente em idade pediátrica, existindo poucos casos descritos na literatura.

A complicação mais frequente da intoxicação por insulina é a hipoglicémia, que pode nestes casos, ser prolongada e grave, caracterizando-se por sintomas autonómicos como tremor, palpitações, diaforese e náusea. Pode ainda causar tonturas, fraqueza, cefaleia, confusão, sonolência, convulsões e coma, podendo inclusivamente levar a défices neurológicos permanentes ou a morte.^{1,6,7}

Apesar do tempo médio de ação da insulina glargina ser de aproximadamente 24 horas e da insulina lispro ser entre 3 a 5 horas, sabe-se que a farmacocinética da insulina é caracterizada por uma elevada variabilidade intra e inter-individual.² Na intoxicação aguda, a atividade da insulina apresenta várias alterações, incluindo uma absorção mais lenta do local de injeção. Vários estudos demonstraram que, após administração de doses muito elevadas, existe um efeito de depósito, levando à sua absorção de forma mais irregular e durante períodos mais longos, o que explica a duração prolongada da hipoglicémia nestes casos.^{2,3,5} Para além das alterações da farmacocinética da insulina, a própria terapêutica utilizada nestes casos (administração de dextrose endovenosa), contribui para a hipoglicémia, por causar aumento da secreção de insulina endógena.⁵

Para além da hipoglicémia, a intoxicação por insulina pode causar alterações hidro-eletrolíticas. O excesso de insulina sérica leva a retenção de água e sódio, levando a hiponatrémia de diluição. Pode ainda ocorrer desvio intracelular de potássio e fósforo, levando a hipocalcémia, hipofosfatémia e hipomagnesémia,^{1,3,5,8} devendo os níveis destes eletrólitos ser monitorizados frequentemente. No caso apresentado, os ionogramas seriados realizados não apresentaram alterações.

O diagnóstico de intoxicação voluntária por insulina pode ser desafiante sobretudo quando não existe evidência clara da mesma ou quando o doente é incapaz de fornecer dados da história clínica. Para além disso, o diagnóstico diferencial de hipoglicé-

mia é extenso incluindo não só administração exógena insulina ou anti-diabéticos orais, mas também intoxicação alcoólica, intoxicação com outros fármacos (por exemplo, salicilatos ou beta-bloqueantes), tumores (nomeadamente insulinoma), doença de Addison ou sépsis,^{5,6,8} tornando-se necessário um elevado grau de suspeição. Alguns exames complementares de diagnóstico podem ser importantes na suspeita diagnóstica de administração exógena de insulina, nomeadamente os valores de insulina sérica, que estão geralmente elevados, e os valores de péptido C e de ácido beta-hidroxiabúterico, que estão muito diminuídos, sendo estes resultados patognomónicos desta etiologia.^{1,6,8,9}

A abordagem destes casos baseia-se na monitorização da glicémia e administração de glicose entérica e/ou endovenosa para manter a glicémia num intervalo adequado,^{2,10,11} segundo alguns autores preferencialmente entre 100 e 150 mg/dL.^{9,12} Pode ser administrada perfusão de glicose endovenosa numa concentração de até 12,5% em veia periférica, devendo concentrações superiores ser administradas por via central.³ Normalmente, são necessários internamentos prolongados, pelas razões já descritas anteriormente, estando relatados casos na literatura com necessidade de perfusão contínua de dextrose até 130 horas, após *overdoses* até 1000 unidades.¹³ No caso apresentado, para além do aporte entérico contínuo, a doente necessitou de um aporte de dextrose endovenosa até às 75 horas após admissão, tendo tido alta cerca de 12 horas depois.

Estão descritas possíveis terapêuticas adjuvantes para os casos de intoxicação por insulina sendo as mais frequentes o glucagon e o octreótido.^{14,15} O glucagon mostrou-se eficaz no tratamento da hipoglicémia, aumentando rapidamente os níveis séricos de glicose pela libertação das reservas hepáticas de glicogénio. Existe, no entanto, o risco de causar hipoglicémia *rebound*, uma vez que atua também como estimulante endógeno da secreção de insulina.^{1,15-17} O octreótido, por sua vez, é um análogo sintético da somatostatina, que previne a secreção endógena de insulina, parecendo ser eficaz na prevenção da hipoglicémia *rebound* após o tratamento inicial com dextrose e glucagon.^{3,18} No entanto, a aplicabilidade destes casos foi estudada apenas em casos de intoxicação com antidiabéticos orais, sendo a utilização em casos de intoxicação por insulina ainda controverso.^{15,18} Por este motivo, no caso clínico apresentado, não foram considerados como opções terapêuticas, sendo necessários estudos futuros nesta área com enfoque na sua eficácia clínica e segurança.

Outra opção terapêutica adjuvante possível é a excisão cirúrgica do tecido adiposo do local onde foi realizada a administração de insulina. É uma opção raramente descrita na literatura, especialmente em contexto pediátrico, sendo apenas considerada válida nos casos com administração de elevadas doses de insulina num único local, com infiltrados visíveis e facilmente acessíveis.² No caso clínico descrito, a administração ocorreu em várias localizações distintas, o que impossibilitou esta abordagem terapêutica.

Relativamente a possíveis fatores prognósticos na intoxicação voluntária por insulina, não está bem definida a correlação entre a dose total de insulina administrada e a evolução clínica doente. Estão descritas mortes após administração de 400 unidades e ausência de efeitos adversos a longo prazo após 3300 unidades.^{1,9} No caso apresentado, a evolução clínica da doente foi muito favorável, sem aparentes efeitos deletérios a curto-médio prazo.

Os problemas da saúde mental na adolescência têm recebido uma atenção crescente nas últimas décadas. No entanto, a depressão nos jovens mantém-se subdiagnosticada e tratada de forma insuficiente, com perto de 75% dos adolescentes com depressão a não receberem tratamento.¹⁹ O suicídio é a segunda causa de mor-

te a nível mundial nos adolescentes, sabendo-se que a história prévia de uma tentativa de suicídio é o fator de risco preditivo mais consistente de uma futura tentativa e da morte por suicídio.¹⁹⁻²¹ Outros fatores de risco major incluem antecedentes familiares de psicopatologia, especialmente se associada a tentativa de suicídio e o acesso a métodos potencialmente letais.¹⁹ Por outro lado, o tratamento médico da patologia depressiva de base, caso esta exista, aliado a psicoterapia, entre outros fatores individuais e familiares positivos constituem alguns dos importantes fatores protetores.¹⁹⁻²¹ Nesta jovem em particular, a ausência de antecedentes familiares de psicopatologia, aliada ao início precoce e boa adesão à terapêutica farmacológica e psicoterapia e ausência até ao momento de novas tentativas de suicídio (com um tempo de seguimento em consulta de 2 anos) são fatores de bom prognóstico. No entanto, o acesso mantido à insulina da irmã é um fator que tem de ser tido em conta, que aliado a esta tentativa de suicídio, são fatores de mau prognóstico quanto a possíveis tentativas futuras. Deste modo, salienta-se a necessidade de um seguimento apertado e a longo prazo desta doente.

Com a apresentação deste caso, os autores pretendem partilhar a sua experiência na orientação terapêutica de uma situação clínica pouco frequente, salientando as alterações na farmacocinética da insulina subcutânea quando administrada em doses elevadas. Pretendem, ainda, sublinhar que perante um caso de hipoglicémia grave e inexplicada numa criança ou jovem com acesso a insulina, deve-se sempre suspeitar de intoxicação voluntária por este fármaco.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- PKlein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister GK. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:496-504. doi: 10.1111/bcp.12822
- Mégarbane B, Deye N, Bloch V, Sonnevill R, Collet J, Launay JM, et al.

- Intentional overdose with insulin: Prognostic factors and toxicokinetic/toxicodynamic profiles. *Crit Care*. 2007; 11: R115.
3. Lu M, Inboriboon PC. Lantus insulin overdose: A case report. *J Emerg Med*. 2011;41:374-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.04.007.
 4. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert LJ, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2020;58:1360–541. doi: 10.1080/15563650.2020.1834219.
 5. Gundurthi A, Garg MK, Kharb S, Dutta MK, Pakhetra R. Insulin poisoning with suicidal intent. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:S120-2.
 6. Wong OF, Tsui KL, Kam CK, Fung WO, Leung TK. A case of acute insulin poisoning. *Hong Kong. J Emerg Med*. 2006;13:232-4.
 7. Russell KS, Stevens JR, Stern TA. Insulin overdose among patients with diabetes: A readily available means of suicide. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11:258–62.
 8. Efrimescu CI, Yagoub E, Doyle R. Intentional insulin overdose associated with minimal hypoglycemic symptoms in a non-diabetic patient. *Maedica*. 2013;8:365-9.
 9. Sharma A, Hong-McAtee I. Prolonged hypoglycemia in an adolescent without diabetes. *Pediatr Rev*. 2016;37:304-6. doi: 10.1542/pir.2014-0108.
 10. Fromont I, Benhaima D, Ottomanib A, Valéroa R, Molinesa L, Vialettesa B. Prolonged glucose requirements after intentional glargine and aspart overdose. *Diabetes Metab*. 2007;33:390–2.
 11. Doğan FS, Onur ÖE, Altınok AD, Güneysel Ö. Insulin glargine overdose. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:333–5.
 12. Tofade TS, Lilis EA. Intentional overdose with insulin glargine and insulin aspart. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1412–8.
 13. Kumar A, Hayesa CE, Iwashynab SJ, Boustanic R, Duncand L, Mickelle JJ, et al. Management of intentional overdose of insulin glargine. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:570–2.
 14. Paz RA, Vaidyanathan P. Prolonged severe hypoglycemia in a pediatric patient with type 1 diabetes. *Clin Diabetes*. 2018;36:85–8. doi: 10.2337/cd17-0072.
 15. Fuller ET, Miller MA, Kaylor DW, Janke C. Lantus Overdose: Case Presentation and Management Options. *J Emerg Med*. 2009;36:26–29.
 16. Dewaal CM, McGillis E, Mink M, Lucyk S. Octreotide for the treatment of intentional insulin aspart overdose in a non-diabetic patient. *CJEM*. 2018;20:643–7. doi: 10.1017/cem.2017.422.
 17. Groth CM, Banzon ER. Octreotide for the treatment of hypoglycemia after insulin glargine overdose. *J Emerg Med*. 2013;45:194–8.
 18. Johansen NJ, Christensen MB. A systematic review on insulin overdose cases: clinical course, complications and treatment options. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122:650-9. doi: 10.1111/bcpt.12957.
 19. Maslow GR, Dunlap K, Chung RJ. Depression and suicide in children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2015; 36:299-310. doi: 10.1542/pir.36-7-299.
 20. Mirkovic B, Cohen D, Garny de la Rivière S, Pellerin H, Guilé JM, Consoli A, Gerardin P. Repeating a suicide attempt during adolescence: risk and protective factors 12 months after hospitalization. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29:1729-40. doi: 10.1007/s00787-020-01491-x.
 21. Shain B and AAP Committee on Adolescence. Suicide and Suicide Attempts in Adolescents. *Pediatrics*. 2016;138:e20161420.



Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à Revista devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (CC BY-NC)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um *link* para a versão *online* desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do ICMJE (<http://www.icmje.org>) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível

nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

Permissões

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em: <http://www.icmje.org/conflictsof-interest>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto

Resultados de Ensaios Clínicos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é “qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

Registo de Ensaio Clínico

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na Rev Port Endocrinol Diabetes Metab, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados). Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Disponibilização dos Dados

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração: “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento

dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Podem ser solicitados aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Submeta o seu manuscrito em: <http://spedmjjournal.com/>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: jcosta@memoriavisual.pt

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab aceita a seguinte tipologia:

- Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- Imagens em Endocrinologia;
- Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- Perspectivas

h) *Guidelines*.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

Na primeira página/ página de título:

I. Título

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

III. Subsídio

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho.

Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>,

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusão.

VII. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “**Protecção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse**.

Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito

Texto**Artigos Originais**

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Article structure**Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Endocrinology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10

Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusion

The main conclusion of the study may be presented in a short Conclusion section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas. Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de 20

referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Endocrinologia

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas com casos de endocrinologia, diabetes ou metabolismo.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

Perspectiva

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas relacionados com endocrinologia, diabetes, metabolismo e saúde: problemas atuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, questões de sociedade e epidemiologia, entre outros. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

Os guias de prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

Referências

I. Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas.

Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros.

A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em ICMJE *Recommendations* (<http://www.icmje.org/recommendations/>). Liste todos os autores se houver seis ou menos. “Et al” deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de Referência

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

1. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3231-44.

Referência de livro:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey: standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Referência de capítulo de livro:

3. Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Ortega Molina M. Transtorno del comportamiento alimentário. In: Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Redondo Romero A, editores. *Medicina de la adolescência – atención integral.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2004. p.415-29.

Referências Web:

4. No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume

devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela.

Cada figura e tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada tabela e figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As imagens a cores são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)

TIFF (. Tif)

Excel

Permissão para Publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimedia

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros

aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

Rev Port Endocrinol Diabetes Metab segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão **Janeiro 2022**

