



Artigo Revisão

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



Mariana Miguel Araújo <sup>a,\*</sup>, Cíntia Castro Correia <sup>a</sup>

<sup>a</sup> *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 2552 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](mailto:marianamiguelaraujo09@gmail.com) (Mariana Miguel Araújo)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

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

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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>5</sup>

**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.<sup>37</sup>

\*\*\* 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.<sup>1</sup> 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,<sup>6-9</sup> 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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup>

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 comorbilidades 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

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

## Obesidade

Um contributo major para a obesidade em indivíduos com DMT1 é o aumento ponderal associado à terapêutica insulínica intensiva.<sup>12</sup> Dada a importância bem estabelecida da insulino-terapia intensiva na prevenção das complicações crónicas da DMT1,<sup>13</sup> 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,<sup>14</sup> 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*<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> Paralelamente, a insulino-terapia acarreta o risco de crises hipoglicémicas, o que promove um maior consumo energético<sup>14</sup> 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.<sup>16</sup>

Também a incidência de síndrome metabólica pediátrica tem

vindo a aumentar em paralelo com o aumento global do excesso de peso e obesidade pediátrica.<sup>17</sup> A síndrome metabólica está associado a maior incidência de complicações micro e macrovasculares, sendo esta mais marcada nos indivíduos mais jovens.<sup>18</sup> De realçar que existe alguma discrepância nos resultados destes estudos, uma vez ainda que não existe uma definição de síndrome metabólica consensual em idade pediátrica.<sup>19</sup> Belete *et al*<sup>19</sup> realiza uma revisão sistemática na tentativa de estimar a prevalência de síndrome metabólica nestas crianças e conclui que cerca de um quarto das crianças com DMT1 tem critérios de síndrome metabólica. 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.<sup>20-22</sup> 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,<sup>19,23-25</sup> 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,<sup>26</sup> 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.<sup>27-29</sup>

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.<sup>5</sup> De forma similar, o *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study* (EDC)<sup>30</sup> 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*<sup>31</sup> 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*<sup>29</sup> 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.<sup>32,33</sup> 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,<sup>34</sup> outros que revelam alterações na distensibilidade e *compliance* arterial<sup>35</sup> e alguns que demonstram diferenças na espessura da túnica média e íntima, ainda que não tenham sido observadas placas de aterosclerose.<sup>36-39</sup> 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 diabetes<sup>36</sup> e duração da doença,<sup>38-41</sup> enquanto outros defendem uma maior relação com níveis mais elevados de HbA1c<sup>34</sup> ou com os valores de pressão arterial sistólica.<sup>37</sup> 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.<sup>41</sup>

Singh TP, *et al*<sup>35</sup> 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.<sup>42,43</sup> 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*<sup>40</sup> 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.<sup>33,44</sup>

### 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 microalbuminúria<sup>45</sup> e retinopatia.<sup>46</sup> 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.<sup>47,48</sup>

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.<sup>49</sup>

Recentemente têm vindo a surgir sistemas de monitorização contínua de glicose intersticial, a qual apresenta uma boa correlação com a glicemia capilar.<sup>50,51</sup> 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.<sup>47,52-54</sup>

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.<sup>45</sup>

Cardona-Hernandez<sup>8</sup> reforça o crescimento do uso de bomba e sensores de monitorização, independentemente do modo de administração de insulina.<sup>55</sup> 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*<sup>56</sup> 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*<sup>57</sup> 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).<sup>58</sup>

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.<sup>59</sup>

### 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.<sup>5</sup>

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.<sup>60</sup>

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](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 I 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, Farrokh 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.