

EȘANU VALERIU, EȘANU VERONICA, PÎRȚU LUCIA, RODOMAN IULIA,  
VUDU LORINA, PALIU INA

## CORELAȚIA DINTRE HEMOGLOBINA GLICATĂ ȘI PROFILUL LIPIDIC SERIC ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie,

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului,

<sup>3</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra Endocrinologie

### SUMMARY

#### CORRELATION BETWEEN GLYCATED HEMOGLOBIN AND SERUM LIPID PROFILE IN TYPE-1 DIABETES MELLITUS

**Background.** Pediatric patients with type 1 diabetes (T1D) have an increased prevalence of dyslipidemia, which contributes to their high risk of cardiovascular diseases (CVDs).

**Aim.** This study is an attempt to determine the correlation between hemoglobin A1c (HbA1c) and serum lipid profile in children with T1D.

**Material and methods.** A total of 45 children with T1D (aged 10-18 years; gender M (25) / F (20); duration of T1D  $\geq 5$  years; absence of hypertension, insulin therapy) were included in this study. The sera were analyzed for HbA1c, total cholesterol (TC), triglycerides (TGs), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Dyslipidemia was defined according to the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Diabetes was defined as per American Diabetes Association criteria. The correlation of HbA1c with individual lipid indexes was analyzed. The statistical analysis was done by SPSS statistical package version 20.0.

**Results.** The mean age  $\pm$  standard deviation of participants was  $15.71 \pm 2.40$ . There was a significant positive correlation between HbA1c, TC, TG, and LDL-C. The correlation between HbA1c and HDL-C was negative and was statistically nonsignificant. Patients with an HbA1c value greater than 7.0% had significantly higher values of cholesterol, LDL-C, and TG, compared with patients with an HbA1c value of up to 7.0%.

**Conclusions.** HbA1c can also be used as a predictor of dyslipidemia and thus early diagnosis of dyslipidemia can be used as a preventive measure for the development of CVD in children with T1D.

**Keywords:** type-1 diabetes mellitus, children, lipid profile.

### РЕЗЮМЕ

#### КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ГЛИКИРОВАННЫМ ГЕМОГЛОБИНОМ И ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

**Введение.** У детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) отмечается повышенная распространенность случаев дислипидемии, что способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Цель.** Определить корреляцию между гемоглобином А1с (HbA1c) и липидным профилем сыворотки у детей с СД1.

**Материалы и методы.** В исследование включено 45 детей с СД1 (возраст 10–18 лет, пол М (25)/Ж (20), длительность СД1  $\geq 5$  лет, отсутствие артериальной гипертензии, инсулинотерапия). Цельную кровь и сыворотку анализировали на содержание сахара в крови натощак, HbA1c, общего холестерина (CHOL), триглицеридов (TR), холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C) и холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C). Дислипидемия была определена в соответствии с рекомендациями Группы экспертов по ССЗ и снижению риска их развития у детей и подростков Национального института сердца, легких и крови. Диагноз СД1 был установлен в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации. Анализ корреляции FBS и HbA1c с соотношением липидов и индивидуальными липидными индексами выполнен с помощью статистического пакета SPSS версии 20.0.

**Результаты.** Средний возраст  $\pm$  стандартное отклонение участников составил  $15,71 \pm 2,40$  лет. Отмечалась значительная положительная корреляция между HbA1c, CHOL, TR, LDL-C и отношением LDL-C / HDL-C.

Корреляция между HbA1c и HDL-C была отрицательной и статистически незначимой. Пациенты со значением HbA1c выше 7,0% имели значительно более высокие значения холестерина, холестерина LDL-C и отношения LDL-C / HDL-C по сравнению с пациентами со значением HbA1c до 7,0%.

**Выводы:** HbA1c также может быть использован в качестве предиктора дислипидемии и, таким образом, ранняя диагностика дислипидемии может быть использована в качестве меры профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей с СД1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети, липидный профиль.

## INTRODUCERE

Boala cardiovasculară (BCV) rămâne a fi considerată principala cauză de morbiditate și mortalitate în rândul populației cu diabet zaharat de tip 1 (DZ1), iar controlul glicemic este considerat a fi puternic asociat cu riscul de instalare a BCV [4, 6, 8, 18]. Cu toate acestea, chiar și la subiecții cu DZ1, bine controlat (HbA1c medie <7%), decesul prin BCV este de aproximativ 3 ori mai mare în comparație cu cei non-diabetici. Prin urmare, în patologia cardiovasculară sunt implicați și alți factori de risc considerați non-glicemici, de exemplu modificările înregistrate la nivel de profil lipidic [12, 14, 15].

De asemenea, este demonstrat faptul că, atât modificările calitative, cât și cantitative ale lipoproteinelor, în special LDL-C, dețin un rol important în dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare în rândul subiecților cu DZ1. De exemplu, într-un studiu de cohortă efectuat de către Rawshani A. et al. s-a constatat că o creștere de 1 mmol/L de LDL-C s-a asociat cu un risc de 35%-50% mai mare de deces de origine cardiovasculară (în aceeași manieră și alți parametri lipidici, cum ar fi HDL-C, trigliceridele, sunt asociați cu un risc înalt de instalare a complicațiilor, cu precădere de ordin cardiovascular). Deci, înțelegerea substratului tulburărilor metabolismului lipoproteinelor, pare a deține un rol esențial în abordarea BCV, la această categorie de pacienți, care înregistrează un risc peste cel pragal admisibil, dincolo de controlul glicemic [3, 19].

Cu toate acestea, date cu privire la diferențe ale profilul lipoproteinelor dintre subiecții cu DZ1 și non-DZ1 sunt limitate, iar cercetările prezintă rezultate contradictorii [2, 9, 10, 13]. În studiul transversal efectuat de către Amor Antonio J. et al., care a inclus 508 subiecți cu DZ1 (durata medie a bolii = 23 ani) și 347 non-diabetici, profilul lipidic a fost analizat convențional și prin spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară. Grupul cu DZ1 a prezentat un profil lipidic convențional (toți parametrii,  $p < 0,001$ ) și prin RMN mai bun, decât grupul de control. Astfel, indivizii cu DZ1 au prezentat concentrații mai mici de lipoproteine aterogene (particule VLDL și particule LDL-C) și concentrații mai mari de lipoproteine anti-aterogene (particule HDL) față de martori, chiar și după ajustarea pentru mai multe variabile de confuzie relevante cercetării date ( $p < 0,001$ ), iar per gender, persoanele de sex feminin non-diabetice au avut un profil lipidic mai acceptabil, decât cei de sex masculin, iar cele cu DZ1 au înregistrat o concentrație simi-

lară de particule LDL-C în comparație cu cei de genul maculin (1231 [1125–1383] vs. 1257 [1128–1383] nmol/L,  $p = 0,849$ ) și o concentrație similară de particule mici de LDL la subiecții de sex feminin, non-diabetici (672,8 [614,2–733,9] vs. 671,2 [593,5–761,4] nmol/L,  $p = 0,790$ ). Per general, pacienții cu DZ1 au prezentat discrepanțe mai mari între particulele LDL-C (ca rezultat al RMN) și LDL-C convențional decât subiecții non-diabetici (prevalența LDL-C <100 mg/dL și particulelor LDL-C >1000 nmol/L, 38% vs. 21,2%;  $p < 0,001$ ) [4].

În cercetarea EURODIAB IDDM Complications Study, efectuată de către Idzior-Walus B. et al. bazată pe date standardizate din chestionarea a 3159 de pacienți cu diabet de tip 1 (selectare aleatorie), inclusiv nivelele lipidelor plasmatică (determinate prin metode enzimatică) s-a demonstrat că CT, HDL-C (și subfracțiile) au fost mai mari la persoanele de genul feminin vs. masculin, în timp ce trigliceridele au înregistrat o asociere inversă per gender ( $p < 0,001$ ). CT, LDL-C, HDL-C (subfracțiile) au notat o asociere semnificativă statistică cu vârsta și HbA1c la ambele sexe, iar prevalența LDL-C > 3,35 mmol/L a fost de 45%, per ambele genuri, trigliceridele > 1,7 mmol/L fiind de 12% în rândul persoanelor de gen masculin și 8% — gen feminin. HbA1c a prezentat o asociere puternică și directă cu LDL-C în eșantionul cu DZ1, similar cu alte două studii recente efectuate la copii și adulți tineri cu DZ1, în care, de asemenea, a fost înregistrată o asociere directă între controlul glicemic și parametrii lipidici [11].

Deci, dislipidemia rămâne a fi recunoscută a fi un factor de risc cardiovascular în DZ1, care, cu certitudine, necesită tratament mai strict individualizat, mai ales că, modificările profilului lipidic nu sunt doar cantitative, ci și calitative în comparație cu subiecții nediabetici. Plus la toate, în prezent, există informații limitate despre complicațiile cardiovasculare în rândul copiilor cu DZ1, care trec de la supravegherea pediatrică la cea pentru adulți, cu atât mai mult date despre prevalența și factorii asociați dislipidemiei (DLD) la aceasta categorie de pacienți [5, 9]. În Republica Moldova nu există cercetări privind DLD la copiii cu DZ1.

## MATERIAL ȘI METODE

**Scopul studiului:** Evaluarea corelației dintre hemoglobina A1c (HbA1c) și profilul lipidic la copiii cu DZ1.

**Metodologia de cercetare. Caracteristica generală a lotului de participanți.** Proiectul de cercetare s-a des-

fășurat în cadrul Departamentului Pediatrie, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza IMSP IMȘiC, Clinica de Endocrinologie pediatrică, în cadrul căruia au fost admiși 45 copii, cu vârsta de la 10 până la 17 ani 11 luni și 29 de zile, din mediul urban și rural, fiind selectați dintre pacienții, care s-au adresat în mod electiv în perioada 2018 – 2022. S-au respectat următoarele criterii: vârsta de 10 – 17 ani 11 luni și 29 de zile (inclusiv); cu DZ1, confirmat conform PCN, cu diferită durată a bolii (prin anchetare) și grad de compensare a metabolismului glucidic (nivelul HbA1c); acordul părinților sau al tutorelui legitim și asentimentul copiilor (vârsta  $\geq$  14 ani) de participare în studiu; cetățeni ai Republicii Moldova; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; să înțeleagă și să respecte cerințele de studiu; înțelegerea și semnarea acordului informat și a asentimentului în scris.

Au fost **excluși din cercetare** subiecții cu următoarele caracteristici: DZ2, având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; DZ secundar având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boala Addison), confirmate prin examene de specialitate; patologie cardiacă congenitală, confirmată prin examene de specialitate; dezacordul părinților sau reprezentanților legali ai copilului de a participa în cercetare; dezacordul copilului de a participa în cercetare.

Participanții selectați au fost supuși unei examinări complexe clinico — paraclinice, inclusiv teste de laborator cu evaluarea unor indici ai spectrului lipidic (colesterol total, trigliceride, LDL-C, HDL-C), ai spectrului glucidic (HbA1c), cu analiza statistică a rezultatelor obținute.

**Aprecierea spectrului lipidic.** Examinările biochimice s-au efectuat în cadrul Laboratorului clinic al IMSP IMȘiC. Drept material de lucru a servit sângele venos. De la fiecare subiect a fost recoltat un volum probă = 3 – 5 mililitri din vena cubitală, în eprubete cu gel separator, prin puncție venoasă, dimineața, într — o poziție de decubit dorsal, care a fost centrifugat timp de 3000 – 4000 la tur/pe minut. Serul nu s-a decantat, deoarece a fost colectat în eprubete cu gel separator și s-a păstrat la frigider la temperatura de +20C + 80C până la ora 12:00, a doua zi. Investigațiile au fost efectuate cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (automat, Japonia). Parametri lipidici au fost evaluați prin utilizarea metodei fermentativ — spectrofotometrică (colesterol – oxidaza/peroxidaza) cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (Japonia). Puncte de limită pentru niveluri anormale de lipide acceptabile, borderline, anormale au fost preluate din Third Report of the National Cholesterol Education Program (adaptare conform Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood In-

stitute). Dislipidemia a fost definită de prezența uneia sau mai multor concentrații peste/sub cele pragal admisibile de lipide serice [7]. DZ1 a fost definit conform American Diabetes Association criteria [2].

Toți subiecții selectați au fost informați de la bun început despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiindu-le explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare printr-o discuție ce a avut loc cu fiecare în parte. Toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat de către reprezentantul legal și cu asentimentul copiilor cu vârsta  $\geq$  14 ani. Aceștia nu au fost remunerați și nu au suportat costuri financiare aferente participării.

**Considerații etice.** În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor participanților. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 42 din 17.06.2019). Datele rezultate au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în alte scopuri.

**Analize statistice.** Datele colectate din materialul primar au fost introduse în baza de date electronică, în timp ce prelucrarea statistică s-a realizat folosind SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20.

## REZULTATE

În cercetare au fost incluși 45 participanți (pct), cu DZ1 (M (25)/F (20); vârsta medie  $\pm$  SD = 15.71  $\pm$  2.40); vârsta medie  $\pm$  SD a pacienților de sex masculin și feminin a fost de 15.71  $\pm$  2.40, respectiv, 15.43  $\pm$  3.21 ani; durata DZ1 (medie  $\pm$  SD) = 6.7  $\pm$  2.3 ani)).

Parametri antropometrici evaluați (medie  $\pm$  SD): greutate (kg) = 53.0  $\pm$  17.0, înălțime (cm) = 157.2  $\pm$  36.7, IMC (kg/m<sup>2</sup>) = 19.0  $\pm$  4.5, ASC (cm<sup>2</sup>) = 1.59  $\pm$  0.3. AV (bpm) = 82.5  $\pm$  5.7, TAs (mm Hg) = 115.7  $\pm$  12.3, TAD (mm Hg) = 75.2  $\pm$  8.7.

Analiza comparativă a parametrilor lipidici la copiii cu DZ1, în funcție de valoarea HbA1c ( $\leq$  7.0 %, vs  $>$  7.0%) a relevat următoarele (medie  $\pm$  SD): TG = 1,9  $\pm$  0,3 mmol/l, față de 1,1  $\pm$  0,3 mmol/l ( $p <$  0,001); CT = 4,9  $\pm$  0,14 mmol/l, comparativ cu 3,06  $\pm$  0,09 mmol/l ( $p >$  0,05); HDL-C = 1,03  $\pm$  0,03 mmol/l vs 1,33  $\pm$  0,03 mmol/l ( $p >$  0,05); LDL-C = 3,3  $\pm$  0,15 mmol/l vs 2,05  $\pm$  0,16 mmol/l ( $p <$  0,001).

Valoare peste cea pragal admisibilă a CT a fost constatată la 49,1% dintre pct, a TG la 87,5 % și a LDL-C — 57,8% dintre pacienți, iar HDL-C ca valoare subpragală la 41,9% din subiecți cu DZ1. Din cei 45 de pacienți, 23 (51.11%) au avut un singur parametru anormal al profilului lipidic, 15 (33.3%) au avut doi parametri lipidici anormali și 7 (15,55%) au avut mai mult de doi parametri anormali ai profilului lipidic. Per gender, 13 din 20

de fete (65%) și 11 din 25 de băieți (44%) s-au dovedit a avea dislipidemie.

Deși, valoarea medie a HbA1c, CT, TG, LDL-C au fost ușor mai mari la participanții de gen feminin vs masculin, diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p > 0,05$ ). Analiza coeficientului de corelație dintre HbA1c și parametrii profilul lipidic la copiii cu DZ1 incluși în cerce-

tare a constatat corelații statistice autentice cu semnificație rezonabilă. Respectiv, HbA1c a prezentat afinitate înaltă statistic autentică cu valoare pozitivă cu CT ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), cu TG ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) și LDL-C ( $r = 0,253$ ,  $p < 0,05$ ). Corelația dintre HbA1c și HDL-C a fost negativă și s-a dovedit a fi ne semnificativă statistic ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,625$ ).

**Tabelul 1. Parametri lipidici la copiii incluși în cercetare**

Variabile	HbA1c > 7.0% ( n=27)	HbA1c ≤ 7.0% (n=18)	p
CT (mmol/l)	4,9 ± 0,14	3,06 ± 0,09	p > 0,05
TG (mmol/l)	1,9 ± 0,3	1,1 ± 0,3	p < 0,001
HDL-C (mmol/l)	1,03 ± 0,03	1,33 ± 0,03	p > 0,05
LDL-C (mmol/l)	3,3 ± 0,15	2,05 ± 0,16	p < 0,001

## DISCUȚII

Atât profilul lipidic cât și DZ1 sunt recunoscuți a fi predictorii importanți ale BCV. Diagnosticul în termeni oportuni și tratamentul acestora pot fi considerate a fi un prim pas în reducerea riscului de BCV.

În studiul efectuat, a fost evaluată corelația dintre HbA1c și parametrii profilului lipidic în DZ1. Interesant este că 13 din 20 de fete (65%) și 11 din 25 de băieți (44%) s-au dovedit a avea dislipidemie conform Third Report of the National Cholesterol Education Program (adaptare conform Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute). De asemenea, s-a notat un coeficient de corelație mediu pozitiv, semnificativ statistic între HbA1c și CT, LDL-C și TG, totuși corelația dintre HbA1c și HDL-C a fost negativă. Aceste constatări sunt în concordanță și cu rezultatele altor cercetări [10, 13, 15].

De exemplu, în anul 2019, Abed E. et al. au evaluat 129 de subiecți cu DZ1 (vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani, vârsta medie ± SD la înscriere 17,92 ± 2,33 ani pentru pacienții cu dislipidemie (DLD) vs. 17,42 ± 2,28 ani fără DLD ( $p = 0,2432$ ), vârsta la momentul diagnosticului de DZ1, fiind similară per ambele grupuri, respectiv vârsta medie ± SD a fost de 9,59 ± 4,65 ani pentru grupul cu DLD vs. 9,72 ± 4,70 ani pentru grupul non — DLD ( $p = 0,9183$ ) și fără nici o diferență în ceea ce privește durata diabetului, 7 (4,11) ani pentru grupul cu DLD față de 7 (4,12) ani pentru grupul non — DLD ( $p = 0,8941$ )), printr-o analiză transversală, având ca obiectiv cercetarea prevalenței LDL-C ≥ 100 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL (gen masculin) sau < 50 mg/dL (gen feminin), CT ≥ 200 mg/dL și TG ≥ 150 mg/dL, conform American Diabetes Association (conform ADA, nivelurile optime de lipide pentru adulți și copii cu DZ1 sunt LDL-C < 100 mg/dL, HDL-C > 35 mg/dL și TG < 150 mg/dL) [3]. Dislipidemia a fost notată la 64% (n = 83) dintre participanți (subiecți de gen feminin, în grupul cu DLD a fost de

50%, vs. 33% în rândul celor fără DLD;  $p = 0,06$ ). Subtipurile de modificări ale metabolismului lipidicelor au fost următoarele: LDL-C peste valoarea pragal admisibilă a fost cea mai frecventă, respectiv 34,88% (45/129), urmat de HDL-C scăzut = 27,90% (36/129), TG elevate = 27,13% (35/129), niveluri ridicate de CT = 20,93% (27/129) și combinația TG ridicat și HDL-C scăzut = 8,52% (11/129). Media HbA1c a fost < 10% pentru ambele grupuri, dar totuși, mai mare pentru grupul cu DLD (9,99% ± 2,00 vs. 9,29% ± 1,55;  $p = 0,04$ ) [1].

În mod similar, Mona HM et al. în cercetarea efectuată pe 60 de copii cu DZ1 (34 — pct gen masculin și 26 — pct de feminin, vârsta medie — 12,5 ± 2,4 ani, durata medie a DZ1 — 4,3 ± 2,7 ani) și 39 sănătoși (caracteristici — similare lotului de bază) au raportat că cel mai frecvent tip de DLD la subiecții pediatrici cu DZ1 a fost combinația dintre LDL-C ridicat și HDL-C scăzut, fiind semnificativ mai frecventă în rândul celor din lotul de bază, comparativ cu lotul control (39/60, 65% vs. 11/39, 28,2%,  $p < 0,001$ ) [16]. În contrast, alte studii prezintă hipertrigliceridemia ca fiind cel mai frecvent tip de DLD la copiii cu DZ1. Aceste deosebiri, sunt probabil legate de diferențele înregistrate la capitolul control glicemic, abordate și în alte cercetări, unde au fost înregistrate niveluri serice mai ridicate de TG la copiii cu DZ1, cu un control glicemic neadecvat, în comparație cu un control glicemic bun [17, 20].

Deci, hiperglicemia și DLD sunt anomalii metabolice înregistrate frecvent în rândul subiecților pediatrici cu DZ1, iar per ansamblu, ambele cresc riscul de boală cardiovasculară. Screening-ul pentru DLD necesită a fi efectuat imediat după stabilirea diagnosticului de DZ1, la toți copiii cu vârsta > 10 ani (recomandare emisă de către International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) [21].

Iar, având în vedere faptul că, Asociația Americană a Inimii clasifică copiii cu diabet de tip 1 în cel mai înalt nivel de risc cardiovascular, se recomandă implementarea modificării atât a stilului de viață, cât și a tratamentului

farmacologic celor cu niveluri crescute de LDL-C [2].

## CONCLUZII

În lucrarea actuală s-a abordat profilul lipidic la copii cu DZ, fiind înregistrată o prevalență mai mare a dislipidemie în rândul subiecților cu HBA1c >7,0% (înregistrând în același timp, un coeficient de corelație, pozitiv, cu semnificație statistică cu CT, LDL-C și TG). Deci, putem concluzia, dislipidemia reprezintă unul din factorii cheie de risc în diabet, care necesită evaluare, prin implimentarea screeningului în rândul subiecților cu risc înalt, având ca obiectiv prevenirea instalării complicațiilor ireversibile (cardiovasculare !), iar la necesitate de intervenit, inclusiv medicamentos, până la etapa de adult.

## BIBLIOGRAFIE

1. Abed E, LaBarbera B, Dvorak J, Zhang Y, Beck J, Talsania M. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes: evaluation of statin prescribing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(4): 327-334. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0383>.
2. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2194-7.
3. American Diabetes Association: Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012, 35 (1): S4-S10.
4. Amor, A. J., Castelblanco, E., Hernández, M., Gimenez, M., Granado-Casas, M., Blanco, J. et al. Advanced lipoprotein profile disturbances in type 1 diabetes mellitus: a focus on LDL particles. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 2020, 1-16.
5. Bebu I, Brafett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, and the DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the effect of glycemia on the risk of CVD outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019. <https://doi.org/10.2337/dc18-1613>.
6. Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, Betriu À, Traveset A, GranadoCasas M, Hernández M, Vázquez F, Martín M, Rubinat E, Lecube A, FranchNadal J, Fernández E, Puig-Domingo M, Avogaro A, Alonso N, Mauricio D. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of sub-clinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0706-z>.
7. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41 (Suppl 1):S86-104.
8. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, Magge SN, Marx N, McGuire DK, Orchard TJ, Zinman B, Eckel RH. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843-63. <https://doi.org/10.2337/dc14-1720>.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1992;15(7):886-94. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.7.886>.
10. Hughes TA, Calderon RM, Diaz S, Mendez AJ, Goldberg RB. Lipoprotein composition in patients with type 1 diabetes mellitus: impact of lipases and adipokines. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):657-68. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.01.018>.
11. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in Type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001;18(10):786-96. <https://doi.org/10.1046/j.0742-3071.2001.00571.x>
12. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>.
13. Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1532-58.
14. Maahs DM, Hokanson JE, Wang H, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, East A, Bergman BC, Schauer IE, Rewers M, Eckel RH. Lipoprotein subfraction cholesterol distribution is proatherogenic in women with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes*. 2010;59(7):1771-9. <https://doi.org/10.2337/db09-1626>.
15. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T, Sekikawa A, Anderson SJ, et al. 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.
16. Mona HM, Sahar SA, Hend SM, Nanees A-WA. Dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: relation to diabetes duration, glycemic control, body habitus, dietary intake and other epidemiological risk factors. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 2015;63:63-8.
17. Pihokera, C., Forsanderb, G., Fantahunc, B., Virmanid, A., Luoe, X., Hallmanb, M., ... & Maahsg, D. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium.
18. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Mc-

- Guire DK, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;13
19. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S. 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(10146):477–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X).
20. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:446–62.
21. Vaisar T, Kanter JE, Wimberger J, Irwin AD, Gauthier J, Wolfson E, Bahnman V, Wu I-H, Shah H, Keenan HA, Greenbaum CJ, King GL, Heinecke JW, Bornfeldt KE. High concentration of medium-sized HDL particles and enrichment in HDL paraoxonase 1 associate with protection from vascular complications in people with long-standing.