

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESPECIALIZAÇÃO MÉDICA EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

GRECIENE LIMA MALHEIROS

**MELHORA DA ESTATURA FINAL DE PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO 1 APÓS IMPLEMENTAÇÃO DA
INSULINOTERAPIA INTENSIVA**

BELO HORIZONTE, FEVEREIRO DE 2017

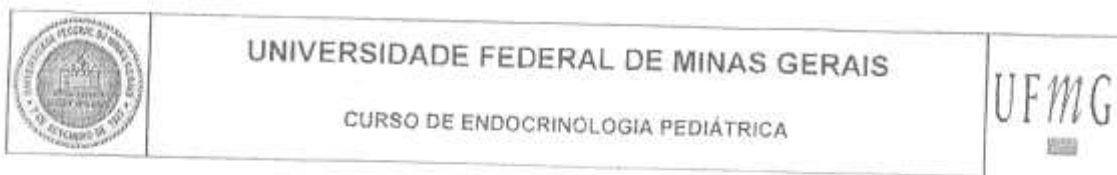
GREICIENE LIMA MALHEIROS

**MELHORA DA ESTATURA FINAL DE PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO 1 APÓS IMPLEMENTAÇÃO DA
INSULINOTERAPIA INTENSIVA**

Monografia apresentada ao serviço de Endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção de título de especialista em endocrinologia pediátrica.

Orientadora: Prof^a. Ivani Novato
Silva

BELO HORIZONTE, FEVEREIRO DE 2017



**ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA
GREICIENE LIMA MALHEIROS**

Realizou-se, no dia 07 de fevereiro de 2017, às 14:00 horas, Hospital das Clínicas, 6º andar, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada "*Estatura final de pacientes com Diabetes Mellitus do Tipo 1*", apresentada por GREICIENE LIMA MALHEIROS, número de registro 2015667258, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Ivani Novato Silva - Orientador (UFMG), Prof. Rafael Machado Mantovani (UFMG), Profa. Maria de Fátima Sabino Viana (UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

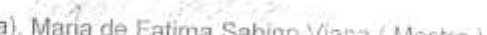
Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 07 de fevereiro de 2017.


Prof(a). Ivani Novato Silva (Doutora)


Prof(a). Rafael Machado Mantovani (Mestre)


Prof(a). Maria de Fatima Sabino Viana (Mestre)

MELHORA DA ESTATURA FINAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 APÓS IMPLEMENTAÇÃO DA INSULINOTERAPIA INTENSIVA

RESUMO

Objetivo: comparar o crescimento de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) antes e após instituição de insulino terapia intensiva e os fatores relacionados.

Métodos: foram avaliados 50 pacientes com diagnóstico de DM1 (56% do sexo feminino), acompanhados no serviço de endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, desde 2000, em tratamento com insulino terapia intensiva. Os dados foram recuperados dos prontuários médicos dos pacientes que cresceram menos de 1 cm no último ano e com puberdade completa. O controle glicêmico foi avaliado pela média da HbA1c (VR<7,5%) durante todo o acompanhamento.

Resultados: A idade média no momento do estudo foi $18,5 \pm 1,80$ anos e a duração média da doença $12,4 \pm 4,64$ anos. O escore z da estatura final para idade foi $-0,44 \pm 0,45$. A estatura final média foi $159,87 \pm 5,62$ cm ($-0,51 \pm 0,87$ DP) nas meninas e $173,85 \pm 7,70$ cm ($-0,35 \pm 1,05$ DP) nos meninos. Na comparação pela curva de referência NCHS para idade de 18 anos com dados do mesmo serviço antes da insulino terapia intensiva (n=72 altura/idade = $-1,5$ DP) houve ganho de 1 DP na estatura final. A HbA1c foi $9,9 \pm 1,8\%$ nas

meninas e $9,8 \pm 1,7\%$ nos meninos. No modelo de regressão múltipla observou-se associações significativas entre a estatura alvo e estatura final ($p=<0,001$). Não se observou associação com duração da doença, controle glicêmico e sexo.

Conclusão: os pacientes apresentaram estatura final dentro dos limites da normalidade. Houve melhora da estatura final após instituição da insulino-terapia intensiva, sugerindo que a manutenção de um regime de tratamento mais próximo ao fisiológico possa contribuir para esse achado, mesmo sem obtenção do controle ideal.

PALAVRAS-CHAVES: Diabetes mellitus tipo 1, altura final e crescimento.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é a doença crônica endócrino-metabólica mais frequente na idade pediátrica^{1,2,3}. Caracteriza-se por alterações do metabolismo da glicose e de outras substâncias produtoras de energia, bem como pelo desenvolvimento tardio de complicações vasculares e neuropáticas, como provado por estudos como o *Diabetes Control and Complications Trial*⁴.

O Brasil está entre os dez países com maior número de casos de DM1⁵. Estima-se que a prevalência e a incidência da doença em indivíduos menores de 14 anos sejam de 4/10.000 e 8/100.000 habitantes, respectivamente⁶.

Sabe-se que o crescimento é afetado por fatores genéticos e ambientais, dentre os quais nutrição e equilíbrio neuroendócrino⁷.

Ainda não está claro se o crescimento das crianças diabéticas é influenciado por fatores como a idade de início⁸⁻¹⁰, duração da doença^{8,11}, estatura ao diagnóstico⁹, grau de controle metabólico^{8,10,12,13} ou outros fatores^{1,13-15}.

A insulina é um importante regulador do crescimento. Vários estudos demonstram que a insulina influencia a secreção de IGFs e IGFbPs e indiretamente promove o crescimento^{14,16}.

Há relatos na literatura da melhora do crescimento após início do tratamento intensivo com insulina, porém ainda permanece assunto controverso.

Tem sido proposto que a redução da estatura possa representar um indicador de complicações futuras dos pacientes diabéticos¹⁷.

OBJETIVO: O objetivo deste trabalho é comparar o crescimento de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo (DM1) antes e após instituição de insulino terapia intensiva e os fatores relacionados.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo descritivo, de crianças e adolescentes com Diabetes mellitus tipo 1, atendidas no anexo São Vicente, do Hospital das Clínicas (HC) – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), que atingiram altura final.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição COEP-UFMG 1998.

Os dados foram coletados no período de janeiro a julho de 2016.

Foi realizada análise de todos os prontuários de adolescentes com Diabetes mellitus tipo 1 atendidos no serviço de endocrinologia pediátrica do HC-UFMG que apresentavam idade maior ou igual a 15 anos.

Os critérios de inclusão foram: pacientes que apresentavam estatura final, ou seja, velocidade de crescimento menor que um centímetro (cm) no último ano e, puberdade completa (meninas pós menarca e meninos no estágio de Tanner G5P5) ¹⁸.

Foram excluídas crianças que apresentassem alguma comorbidade não controlada que pudesse afetar o crescimento físico ou o desenvolvimento puberal.

Segundo o protocolo de atendimento, a aferição da estatura foi realizada em estadiômetro, fixo a parede, com braço móvel e escala em milímetros, com os pacientes descalços e bem posicionados, realizada por médico da equipe da endocrinologia pediátrica. O peso foi aferido em balança calibrada. O cálculo do índice de massa corpórea (IMC), foi realizado através da fórmula: $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$.

Em média, a cada três meses os pacientes compareciam a consulta com o resultado da hemoglobina glicada (HbA1c).

Naqueles pacientes que tinham as estaturas dos pais registrados nos prontuários, a estatura alvo foi calculada considerando a média das estaturas dos pais, com o acréscimo de 13 cm na estatura da mãe para o sexo masculino e diminuição de 13cm na estatura do pai para o sexo feminino.

A puberdade foi avaliada de acordo com escala de Marshall e Tanner e considerada completa nos meninos que atingiram estágio de Tanner G5P5^{18,19} e nas meninas que já tivessem apresentado menarca.

Foram recuperadas dos prontuários médicos as seguintes variáveis: idade, sexo, idade do diagnóstico, estatura final, estatura dos pais, peso, idade da menarca nas meninas, idade do desenvolvimento completo nos meninos, tempo de diabetes, dose média de insulina usada no último ano antes do estudo e os valores de hemoglobina glicada desde o diagnóstico.

A estatura foi expressa em desvio padrão. Foram considerados adequados os valores de escore z estatura/idade entre -2DP e + 2DP. Da mesma forma, considerou-se que a estatura final estava adequada para a estatura alvo quando esta se situava entre -2DP e +2DP da estatura alvo calculada.

Os dados de estatura final foram comparados com os achados de estudo anteriormente realizado no mesmo serviço e publicado em 2001¹².

O Controle da doença foi avaliado a partir da média da HbA1c de cada criança, a partir do início de acompanhamento no HC, recuperadas dos prontuários. Esta foi dosada pelos métodos cromatografia líquida de alta performance

(HPLC), imunoturbidimetria e cromatografia de baixa pressão (valor de referência para bom controle < 7,5%) de acordo com a metodologia vigente no Hospital universitário no momento de realização.

Todas as crianças incluídas neste estudo foram tratadas com esquema intensivo de insulino-terapia, isto é, basal-bolus.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as análises foram utilizados os *softwares* Excel, versão 2010 e R versão 3, 2014²⁰.

As variáveis categóricas e quantitativas foram descritas como frequências, porcentagens, medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão), respectivamente.

A comparação entre as médias de IMC feminino e masculino foi analisada por meio do teste t de Student. Entre as variáveis quantitativas foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson, já que as características apresentaram distribuição normal.

Para avaliação das variáveis relacionadas à estatura final foi utilizado um modelo de regressão linear múltipla, com a participação das variáveis sexo, HbA1c, estatura alvo e tempo de doença. Imputação múltipla foi utilizada para estimativa dos valores desconhecidos de estatura alvo²¹.

O escore z da estatura final utilizado na construção das figuras foi suavizado utilizando splines²².

Para todos os testes aplicados foi adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram revisados 164 prontuários de pacientes com DM1, dos quais 50 preenchem os critérios de inclusão, sendo 28 são do sexo feminino (56%) e 22 do sexo masculino (44%).

A Idade média ao diagnóstico foi $6,5 \pm 3,80$ anos, sendo a idade mínima ao diagnóstico de 12 meses e a máxima de 14 anos. Já a idade média quando o estudo foi realizado foi de $18,5 \pm 1,8$ anos, sendo $18,79 \pm 2,11$ anos para as meninas e $18,29 \pm 1,38$ anos para os meninos. A duração média da doença foi de $12,4 \pm 4,64$ anos.

A idade média da menarca nas meninas foi $13,1 \pm 1,62$ anos e a idade média da puberdade completa nos meninos foi $15,64 \pm 2,41$ anos.

A dose média total de insulina relatada no ano anterior ao estudo foi $0,95 \pm 0,24$ u/Kg/dia. Oitenta por cento dos pacientes (n=40) fizeram uso de insulina NPH como insulina basal, na dose média de $0,59 \pm 0,17$ u/Kg/dia. Os outros 20% (n=10) usaram análogo de longa duração (9 Glargina e 1 Levemir), sendo a dose média $0,58 \pm 0,16$ u/Kg/dia. Em relação ao uso de bolus alimentar/correção de insulina, 31 pacientes (62%) fizeram uso de insulina ultrarrápida na dose média $0,36 \pm 0,13$ u/Kg/dia e 19 pacientes (38%) uso de insulina regular na dose média de $0,36 \pm 0,10$ u/Kg/dia.

No momento do diagnóstico nenhuma criança apresentava comorbidade autoimune. Durante a evolução, 6 pacientes do sexo feminino apresentaram tireoidite autoimune e 1 doença celíaca. No sexo masculino, 1 apresentou

tireoidite autoimune, 1 vitiligo e 1 doença celíaca. Todos estavam em tratamento e foram adequadamente controlados.

O índice de massa corpórea média no sexo feminino foi $23,27 \pm 2,89 \text{ Kg/m}^2$ e no sexo masculino $20,39 \pm 1,71 \text{ Kg/m}^2$. Foi observado que as meninas apresentavam IMC significativamente maior, com cerca de 3 Kg/m^2 a mais que os meninos ($p < 0,01$).

A estatura final média foi $159,87 \pm 5,62 \text{ cm}$ nas meninas e $173,85 \pm 7,70 \text{ cm}$ nos meninos, sendo o escore z médio $-0,51 \pm 0,87$ nas meninas e $-0,35 \pm 1,05$ nos meninos, sendo a estatura dos meninos maior em relação às meninas. (FIGURA 1). O escore z estatura final para idade dos 50 pacientes foi $-0,44 \pm 0,45$.

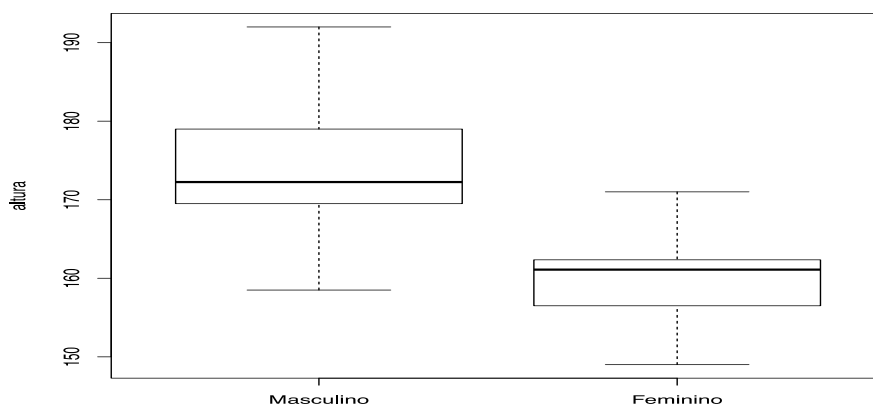


FIGURA 1: Estatura final de pacientes com DM1: sexo masculino x sexo feminino.

Quando a estatura da amostra estudada foi comparada com a população geral, usando a curva de referência NCHS para idade de 18 anos, observa-se

estatura final dentro da média, com um discreto desvio para esquerda da curva em relação a média populacional (Figura 2).

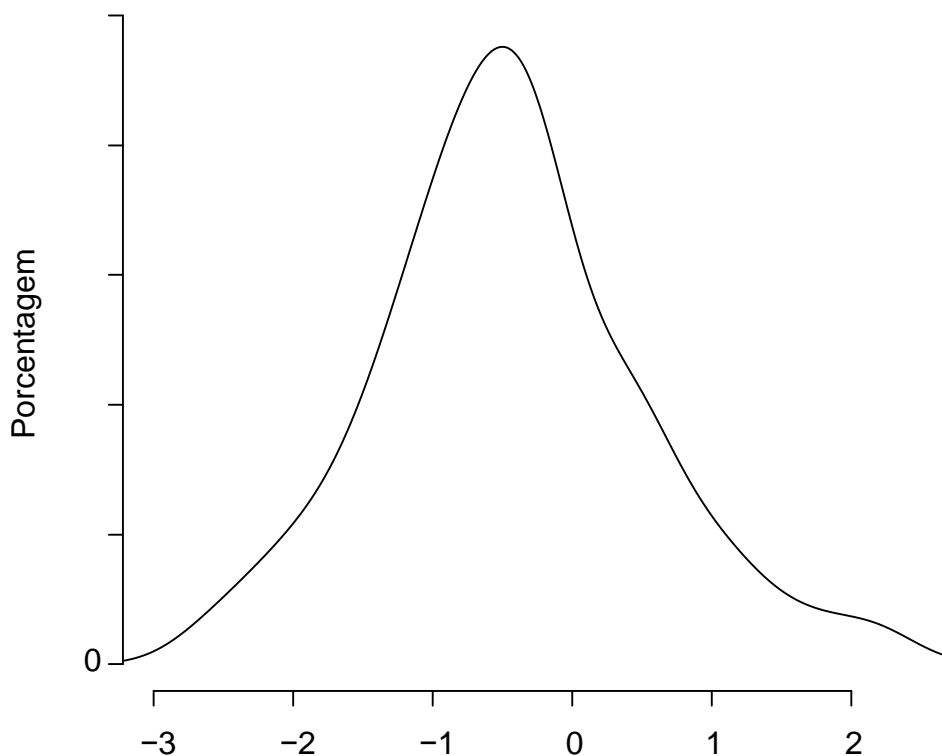


Figura 2: Curva da estatura final em escore z de 50 pacientes com DM1.

O controle metabólico dos pacientes ao longo de todo o acompanhamento foi considerado ruim segundo critérios da ADA²³, sem diferença entre pacientes do sexo masculino e do sexo feminino: HbA1c média de $9,8 \pm 1,7\%$ e $9,9 \pm 1,8\%$, respectivamente ($p=0,87$).

Em relação aos pacientes que apresentavam registro de estatura alvo no prontuário, a média da estatura final das meninas ($n=13$), foi $158,4 \pm 6,4$, sendo a média da estatura das mães $165,5 \pm 5,47$, dos pais $170,5 \pm 9,0$ e da estatura alvo $159,04 \pm 6,04$. Já os meninos ($n=14$) apresentaram média de estatura final de $175,9 \pm 7,97$, sendo a média da estatura das mães $161,4 \pm 6,9$, dos pais $175,5 \pm 10,3$ e da estatura alvo $174,9 \pm 7,2$. Avaliando a adequação da estatura

final para a estatura alvo, 25 pacientes ficaram dentro da previsão (sendo 12 acima da média) e 2 abaixo do limite inferior.

O escore z da estatura final dos 27 pacientes que tinham registro de estatura dos pais foi $-0,39 \pm 1,07$ cm.

Sexo	Estatura final	Estatura mães	Estatura pais	Estatura alvo
Feminino (n=13)	158,4 \pm 6,4,	165,5 \pm 5,47	170,5 \pm 9,0	159,04 \pm 6,04
Masculino (n=14)	175, 9 \pm 7,97	161,4 \pm 6,9	175,5 +- 10,3	174,9 \pm 7,2

Por meio da imputação múltipla foi criado um modelo de predição para estatura alvo dos 23 pacientes que não tinham relato da estatura dos pais no prontuário.

Foram criados modelos de regressão para analisar a associação entre as diferentes variáveis e a estatura final dos pacientes.

Foi observada associação positiva e de forma significativa somente entre a estatura alvo e a estatura final ($p < 0,001$).

A análise de modelos com ou sem imputação não implicou em mudanças do resultado final. Não se observou associação com as outras variáveis, incluindo a HbA1c.

A estatura alvo apresentou associação significativa no modelo de regressão linear sem imputação: para cada aumento de 10 cm na estatura alvo, o paciente apresentava ganho de 0,6 desvio-padrão na estatura final. O mesmo ocorreu quando análise foi feita considerando a estimativa de predição, imputação, para estatura alvo: para cada aumento de 10 cm na estatura alvo, o paciente apresentava ganho de 0,4 desvio-padrão na estatura final.

DISCUSSÃO

Foi observado um melhor resultado da estatura final média no grupo de pacientes estudado, de acordo com o alvo parental, após a intensificação do tratamento do DM1, a partir da década de 90.

A interferência do DM1 na estatura final tem sido sugerida em vários estudos, porém permanece assunto controverso ^{2,8,24,25}.

A insulina é um regulador importante do crescimento. A secreção adequada de insulina e concentrações normais são necessárias para manter as concentrações séricas normais de IGF e IGFBP e indiretamente promover o crescimento ^{2,26}.

O GH é um hormônio com secreção pulsátil, com concentrações dependentes da idade, caracterizado por baixa secreção no período pré-puberal, aumento na puberdade e diminuição com o avanço da idade. A maioria dos efeitos do GH sobre o crescimento são mediados através de peptídeos, conhecido como fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1) e tipo II (IGF-II), secretados principalmente pelo fígado. Os IGFs circulam ligados aos fatores de crescimento, proteínas específicas semelhantes à insulina (IGFBPs), sendo o IGFBP-3 o principal IGFBP circulante durante a vida pós natal e GH-dependente. IGFBP-3 prolonga a meia-vida do IGF e transporta os IGFS para tecidos alvo, possuindo assim um papel importante na regulação do crescimento do esqueleto ²⁷.

Vários estudos demonstram claramente que a insulina modula os receptores de GH influenciando as concentrações de IGF e IGFBP. Além disso, a insulina

modula a expressão do gene e secreção de IGFBP-1, um dos mais importantes reguladores negativos da bioatividade do IGF-1^{2,26}.

Alguns estudos apontam para uma estatura superior à média da população, antes e no momento do diagnóstico do DM1, fato que poderia ser explicado pela tendência a hiperinsulinemia que ocorre na fase pré-diabética de destruição de células beta, levando a um crescimento acelerado^{15,28-32}.

A deficiência de insulina é diretamente responsável por hipersecreção de GH e pelos baixos níveis circulantes de IGF-I e IGFBP-3 observados em crianças com DM1, sendo a causa mais importante de perda na estatura final em pacientes diabéticos, segundo vários relatos^{14,16}.

Estudos mostram redução do escore z da estatura após 3-4 anos do início do DM1, provavelmente consequente às anormalidades do eixo GH/IGF-1 devido à deficiência de insulina^{1,3,8,12,25}.

Outros relatos mostram que o controle metabólico ruim pode levar ao comprometimento da estatura final em pacientes diabéticos^{8,10,12,13,33}. Donaghue et cols analisaram 451 pacientes, e também, demonstraram a correlação entre o controle metabólico ruim e a perda da estatura final³⁴.

No presente estudo 58% dos pacientes apresentaram controle metabólico insatisfatório, sem diferenças entre os sexos. Observa-se que esse controle melhorou em relação aos dados de estudo prévio no mesmo serviço, onde 100% dos pacientes (que apresentavam relato de HbA1c) tinham controle insatisfatório¹².

Mas o controle metabólico parece não ser o único responsável pelo comprometimento do crescimento no DM1. Existem relatos de pacientes que apresentavam controle metabólico insatisfatório e não apresentaram comprometimento estatural relevante, sugerindo a existência de outros fatores envolvidos na perda em estatura final. Outra hipótese considerada foi o fato de que para haver comprometimento do crescimento e da puberdade o controle metabólico teria que ser muito pior do que o apresentado pelos pacientes estudados ²⁴. Esta última foi a hipótese considerada no relato anterior com os pacientes do mesmo serviço: um controle metabólico bastante insatisfatório ¹².

É importante destacar, no entanto, que a variabilidade glicêmica em combinação com a HbA1c é um indicador mais seguro de controle glicêmico e risco de complicações crônicas que a HbA1c isolada, apesar de sua confiabilidade e simples realização³⁵⁻³⁸.

A partir da década de 90 foi iniciado o tratamento intensivo, esquema de tratamento com base em múltiplas aplicações diárias de insulina e ajuste das doses de acordo com os níveis de glicemia capilar ⁴.

A partir daí, estudos realizados em pacientes diabéticos sob tratamento intensivo com insulina, mostram que o início e a duração da puberdade ocorreram em idade normal, mas a maioria das crianças ainda apresentavam estatura final prejudicada em relação à população geral, porém sem comprometimento na estatura final esperada provavelmente devido a concentrações mais fisiológicas de insulina circulante ^{1,3}. Esta perda da estatura final poderia estar associada ao controle metabólico e duração da doença previamente ao início da puberdade ^{2,8,12,24,26,34}.

Em 1995 foi publicado um importante estudo de coorte, multicêntrico, randomizado e controlado conhecido como DCCT, onde os pacientes foram divididos em dois grupos, em que o diferencial era o tratamento intensivo ou o tratamento convencional. Este estudo não envolveu crianças, sendo o grupo mais jovem o de adolescentes entre 13 e 17 anos. O tratamento intensivo consistia em uso de uma ou duas injeções de insulina de ação intermediária ou de ação longa com doses sobrepostas de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, três ou mais vezes ao dia ou tratamento com bomba de insulina. Mas apesar das inúmeras vantagens este estudo não conseguiu demonstrar influência significativa sobre o crescimento ⁴.

No serviço de endocrinologia do Hospital das Clínicas de Minas Gerais, o tratamento intensivo foi iniciado em 1999. Portanto todos os pacientes selecionados para este estudo encontravam-se em tratamento intensivo. Muitos deles, inclusive, nunca utilizaram outra forma de tratamento.

No presente estudo, observou-se estatura final dentro dos valores normais de referência em relação à população geral. (-0,44 DP).

Em relação à adequação da estatura final para a estatura alvo, dos 27 pacientes que apresentavam registro de estatura alvo no prontuário, 25 ficaram dentro da previsão (sendo 12 acima da média) e somente 2 abaixo do limite inferior, achado coincidente com outros estudos¹⁵. Meira e cols avaliaram a estatura final de 40 pacientes com DM1 e concluíram que no grupo estudado houve prejuízo na estatura final em relação à estatura do início do diabetes, no entanto não houve influência em relação à estatura alvo. Estes dados sugerem que o DM1 não interfere na estatura final em relação à estatura alvo, porém

pode não permitir um ganho maior de estatura, provavelmente devido a uma diminuição da velocidade de crescimento na puberdade¹.

A estatura final média das meninas estudadas foi de $159,87 \pm 5,62$ cm e dos meninos $173,85 \pm 7,70$ cm, dentro dos valores da normalidade.

Quando esses resultados foram comparados com os dados do estudo anteriormente realizado no mesmo serviço, pode-se notar melhora importante da estatura final. Os 72 pacientes com DM1 com características semelhantes, porém em uso do tratamento convencional, preconizado à época, apresentavam prejuízo na estatura final em relação à população geral, com 88,9% dos valores de escore z estatura/idade abaixo da média. A média da estatura final foi -1,5 DP, avaliada no mesmo gráfico usado para comparação neste estudo¹². Observou-se, portanto, ganho de cerca de 1 desvio padrão na estatura final (figura 3).

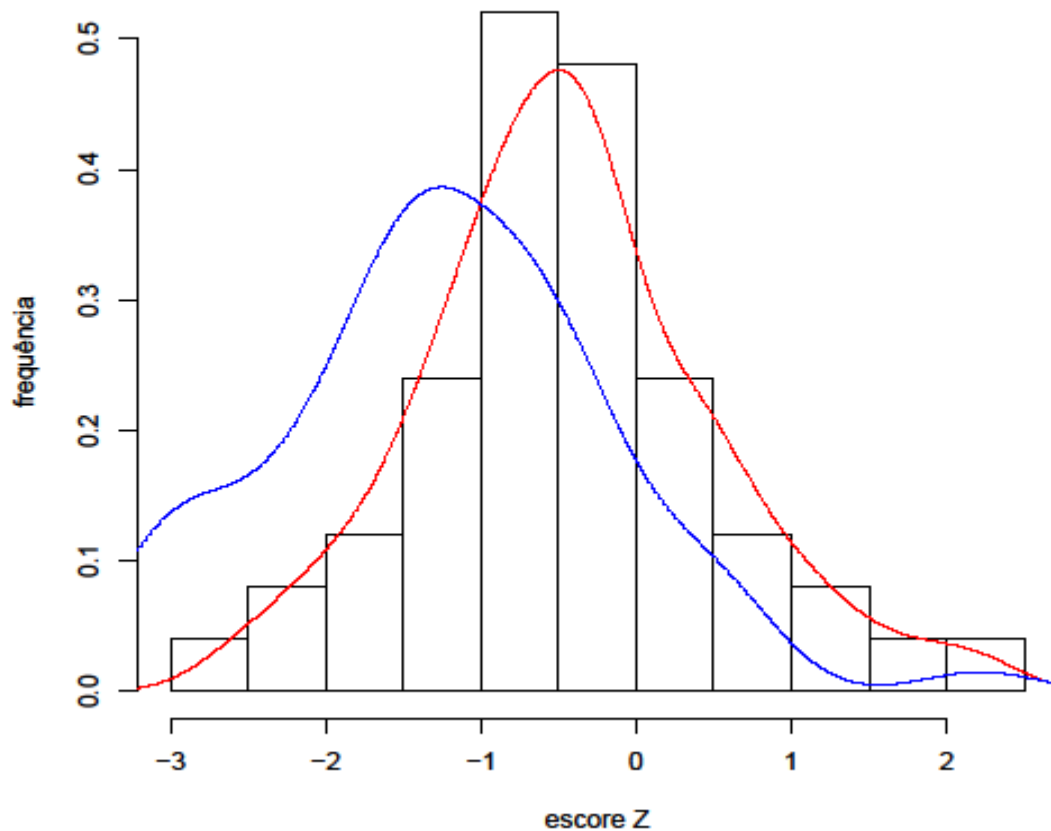


Figura 3: Comparação da estatura final de pacientes com DM1 avaliados em 2001 e 2016, no serviço de endocrinologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Legenda Figura 3

■ curva referente ao estudo realizado por Rodrigues e col (2001)

■ curva referente ao estudo atual (2016)

Apesar de identificar melhora do controle glicêmico dos pacientes do presente estudo, após início do tratamento intensivo, conforme já descrito, não encontramos associação entre a melhora do controle metabólico com a

estatura final. É possível que a intensificação do tratamento com a possibilidade de manutenção de menor variabilidade glicêmica pelo uso de doses mais frequentes de insulina esteja, em parte, associada com o melhor crescimento desses pacientes. Não pode ser descartado, no entanto, que o tamanho da amostra não tenha sido suficiente para demonstrar a associação com o controle metabólico, uma das limitações desse estudo.

Outros autores relacionaram a intensificação do tratamento com melhor crescimento. Donaghue e cols avaliaram o crescimento em crianças diabéticas estratificadas pelo ano de diagnóstico e observaram que as crianças diagnosticadas após 1991 mostraram melhora no crescimento quando comparadas com aquelas diagnosticadas antes de 1990, sem apresentar maiores índices de obesidade, achado também no presente estudo. Esses autores sugeriram que a intensificação da insulinoterapia pode influenciar positivamente o crescimento, mesmo sem refletir em melhora do controle glicêmico³⁴. A monitorização do peso e da estatura pode permitir uma intervenção terapêutica precoce minimizando as alterações de crescimento¹⁷.

O achado de maior IMC nas meninas com cerca de 3Kg/m² a mais que os meninos é coincidente com o de outros autores^{8,10,11,15,39}. Nos estudos DCCT e FROHLICH foi relatado aumento do ganho de peso como efeito colateral de insulinoterapia intensiva^{4,40}. No entanto, as doses de insulina utilizadas no ano anterior ao estudo estão dentro do esperado para a idade e foram semelhantes entre meninos e meninas, não explicando essas diferenças de IMC.

Algumas hipóteses foram apresentadas para explicar a diferença do IMC entre os sexos: a maior concentração dos esteróides sexuais e maior resistência a

insulina encontrada nas meninas. Outro fator etiológico importante é o nível de leptina elevado na presença de hiperinsulinemia, porém esse fator não explica a diferença entre os sexos⁴¹.

O atraso na idade média da menarca observado neste estudo (em relação à idade média da menarca na população, de 12,2 anos), tem sido relatado por vários autores^{10,13,42}. O atraso na puberdade em pacientes com DM1, pode estar relacionado ao mau controle glicêmico⁴³⁻⁴⁶. No relato de Rohrer e Danielson, a menarca ocorre cerca de 20 a 40 dias atrasada para cada 1% de aumento da HbA1c^{44,45}.

CONCLUSÃO

Concluimos que os pacientes apresentaram estatura final dentro dos limites da normalidade. Houve melhora da estatura final após instituição da insulino-terapia intensiva. Os pacientes atingiram estatura final dentro do alvo parental e dentro das curvas de referência da população, sugerindo que a manutenção de um regime de tratamento mais próximo ao fisiológico possa contribuir para esse achado, mesmo sem obtenção do controle ideal.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Professor Enrico Colosimo, do departamento de estatística da UFMG, pela colaboração na análise dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Meira S, Morcillo A, Lemos-Marini S, Paulino M, Minicucci W, Guerra-Junior G. Crescimento puberal e estatura final em 40 pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49:396-402.
2. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:109-117.
3. Paulino M, de Lemos-Marini SH, Guerra-Junior G, Minicucci WJ, Mendes CT, Morcillo AM. Crescimento e composição corporal de crianças com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50:490-498.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-83.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
6. Collado-Mesa F, Barcelo A, Arheart KL, Messiah SE. An ecological analysis of childhood-onset type 1 diabetes incidence and prevalence in Latin America. *Rev PanamSaludPublica* 2004; 15:388-94.
7. Martinelli Júnior, C. E; Aguiar-Oliveira, M. H.; Custódio, R.J. Fisiologia do Crescimento. In: Monte, O; Longui, C. A; Calliari, L. E; Kochi, C. *Endocrinologia para o pediatra*. 3. Ed São Paulo: Atheneu, 2006,p3-20.

8. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty and final height in children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20:252-256.
9. Fernandes VT, Verreschi ITN, Dib SA. Development according to puberal stage in Brazilian children and adolescents with short-term diabetes. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34 (10): 1315-23.
10. Martinez RG, Garcia EG, Gomez MDG, Liorente JLG, Fernandez PG, Perales AB. Talla final em diabéticos tipo 1 diagnosticados em la edad pediátrica. *An Pediatr.* 2009; 70:235-40.
11. Luna R, Alvarez-Vasquez P, Hervas E, Casteras A, Mendez LP, Paramo C, et al. The role of diabetes duration, puberal development and metabolic control in growth in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18:1425-31.
12. Rodrigues T, Silva I. Estatura final de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45:108-114.
13. Li G, Mick G, Wang X, Xue J, McCormick K. Growth Hormone IGF1 axis and growth velocity in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1313-8.
14. Dunger D, Ahmed L, Ong K. Growth and body composition in type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2002; 58:66-71.
15. Lebl J, Schober E, Zidek T, Baldis S, Rami B, Pruhova S, et al. Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocr regul.* 2003;37:153-61.
16. Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V, Bouxsein ML, Kopchick JJ, LeRoith D. Inhibition of growth hormone action improves

- insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice. *Journal of clinical investigation* 2004; 113 96-105.
17. Costa C. Como é que é o crescimento nas crianças com Diabetes Mellitus? Fontoura M. Como é que se cresce? Lisboa: Pfizer, 2010; 87-89
 18. Marshall WA e Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood*. 1970; 45:13-23.
 19. Marshall WA e Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arquives of Disease in Childhood*. 1969; 44:291-303.
 20. R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2016.
 21. Rubin, D. B. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: John Wiley & Sons, 1987.
 22. Harrel F. *Regression Modeling Strategies with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis*. 2015.
 23. American Diabetes Association: Standards of medical care in Diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017.
 24. Paulino M, de Lemos-Marini SH, Guerra-Junior G, Morcillo AM. Crescimento e composição corporal de crianças com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57:623-631.
 25. Penfold J, Chase HP, Marshall G, Walravens CF, Walravens CA, Gark SK. Final adult height and its relationship to blood glucose control and microvascular complications im IDDM. *Diabet Met* 1995; 12: 129-133.
 26. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. *Int J Endocrinol* 2014: 2014: 265954.

27. Hwa V, Oh Y e Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine Reviews* 1999. 761-787.
28. Kordonouri O et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 – Other complications and associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:270-278.
29. Ljungkrantz M, Ludvigsson J, Samuelsson U. Type 1 diabetes: increased height and weight gains in early childhood. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 50–56.
30. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2009; 52: 2064–2071.
31. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GJ, Dabelea D. Childhood growth and age at diagnosis with type 1 diabetes in Colorado young people. *Diabet Med* 2009; 26: 961–967.
32. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober E, et al. The ‘accelerator hypothesis’: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005; 48:2501–2504.
33. Bonfig W, Kapellen T, Dost A et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012; 160: 900-903.
34. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2003; 88:151-154.

35. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19:178-81.
36. Monnier L, Colette C. Glycemic variability. Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl.2):S150-4.
37. Kilpatrick ES. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1;3 (4):649-65.
38. Pimazzoni-Netto A. Avaliação do controle glicêmico. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes* 210-218,2009.
39. Ingberg CM, Sarnblad S, Palmer M, Schvarcz E, Berne C, Aman J. Body composition in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003;20(12):1005-11.
40. Frohlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicenter survey. *Arch Dis Child* 2014: May 8.
41. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gain in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: Longitudinal study during adolescence. *Journal of clinical Endocrinology and metabolism*. 2011. 1188-1193.
42. Castilho SD, Barros Filho AA. Crescimento pos-menarca. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44:195-204.

43. Picardi A, Cipponeri E, Bizzari C, Fallucca S, Guglielmi C, Pozzilli F.
Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control.
Fertil Steril. 2008;90:1875-7.
44. Rohrer T, Stierkorb E, Grabert M, Holterhus PM, Kapellen T, Knerr I, et al.
Delayed menarche in Young German women with type 1 diabetes mellitus: recent results from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Pediatr.* 2008; 167:793-9.
45. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in Young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6466-71.
46. Conder E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type diabetes mellitus. *Horm Res.* 2009;71:12-21.