

# Estudo da Prevalência de Baixa Estatura em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1

## Identificação:

Grande área do CNPq.: Ciências da Saúde

Área do CNPq:

Título do Projeto: Estudo da Prevalência de Baixa Estatura em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1

Professor Orientador: Adriana Farrant Braz

Estudante PIBIC/PIVIC: Thais Costa Lima de Moura

## Resumo

**Objetivos:** Avaliar a prevalência de baixa estatura em pacientes diabéticos tipo 1. **Justificativas:** A necessidade de reconhecer as etiologias da baixa estatura em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, a fim de se instituir um diagnóstico precoce, assim como um tratamento adequado à condição. **Metodologia:** Em 46 pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1, foi aplicado um questionário com dados clínicos e sociais, foram mensurados peso e altura, além da análise retrospectiva dos prontuários desses pacientes. **Resultados:** Em se tratando da adequação da estatura final em relação à idade, 42 pacientes ficaram na faixa estatural esperada e 4 pacientes (8,69%) apresentaram baixa estatura. Observou-se relação com uma das variáveis analisadas, a duração do diabetes, avaliada por meio da idade do diagnóstico, presentes nos prontuários. Não foram encontradas significâncias para sexo, idade e grupo racial. **Conclusões:** Neste grupo de Diabetes Mellitus Tipo 1, o prejuízo estatural provavelmente está associado a uma baixa velocidade de crescimento puberal, resultado do mau controle glicêmico.

**Palavras chave:** Crescimento; DM tipo 1; Estatura; Idade de diagnóstico.

## 1 – Introdução

O Diabetes Mellitus tipo I (DM1) é uma doença crônica autoimune resultante da produção de anticorpos contra as células-beta pancreáticas, culminando com a falência da produção insulínica e com um estado de hiperglicemia; classicamente, manifesta-se com perda ponderal, polidipsia e poliúria. Na tentativa de manter os níveis glicêmicos dentro da normalidade, a insulinoterapia é instituída, retardando a progressão dessa endocrinopatia e o aparecimento de complicações. Sabe-se, ainda, que a incidência do DM1 aumenta com a idade e apresenta um pico durante a puberdade, porém ainda permanece como a doença crônica mais prevalente durante a infância, sobretudo abaixo dos 5 anos de idade<sup>1</sup>.

O diabetes tipo 1 apresenta uma distribuição racial pouco uniforme com uma frequência menor em indivíduos negros e asiáticos e uma frequência maior na população europeia, principalmente nas

populações provenientes de regiões do norte da Europa. A incidência do diabetes tipo 1 é bastante variável, de 1 a 2 casos por 100.000 ao ano no Japão até 40 por 100.000 ao ano na Finlândia<sup>2</sup>. Nos Estados Unidos a prevalência do diabetes tipo 1 na população geral é em torno de 0,4%<sup>3</sup>. A incidência do diabetes tipo 1 vem aumentando nas últimas décadas em alguns países como Finlândia, Suécia, Noruega, Áustria e Polônia, e em trabalho publicado em 1993, Michaelis et al. descrevem o mesmo fenômeno na população da antiga Alemanha Oriental, porém apenas nas populações mais jovens<sup>4</sup>. As explicações para estas diferenças regionais e étnicas baseiam-se em diferenças genéticas e ambientais. No Brasil temos poucos estudos epidemiológicos sobre o diabetes tipo 1, porém em estudo recente, abrangendo três cidades do interior paulista, constatou-se uma incidência de 7,6/100.000 habitantes nesta população<sup>5</sup>.

Complicações comumente são observadas nesses pacientes, provavelmente devido à idade de diagnóstico e à duração da doença, submetendo o organismo a injúrias e contínuos estados inflamatórios, consequentes a elevados níveis glicêmicos e à memória metabólica. As principais complicações crônicas são, pois, a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia. Essa última, normalmente, se expressa através da microalbuminúria, a qual em estudos anteriores foi observada mais comumente na puberdade associada ao nível de pressão arterial, de LDL-colesterol e à duração da doença. O DM1 é, também, um importante fator de risco para dislipidemias e doenças cardiovasculares, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de outras complicações crônicas<sup>6,7</sup>.

A baixa estatura também foi observada em muitos estudos anteriores como complicação associada ao DM1, em consequência do prejuízo ao crescimento linear, naqueles pacientes com controle glicêmico insatisfatório. Notou-se, ainda, a existência de uma relação entre a baixa estatura e a presença de retinopatia ou nefropatia, que foram consideradas como fator de risco para o retardo do crescimento<sup>7,8</sup>.

Crianças com doenças crônicas frequentemente apresentam crescimento inadequado e baixa estatura. A falência do crescimento é multifatorial, relacionada com o comprometimento dos órgãos envolvidos, à atividade e à extensão da doença, à nutrição deficiente, à má-absorção, ao aumento do catabolismo, às complicações e as infecções associadas e o efeito do tratamento da doença de base. Na verdade, há um perfil clínico do paciente com DM1 que implica em maior risco de baixa estatura na idade adulta, a exemplo da presença de controle glicêmico insatisfatório, resistência à insulina (RI) e dislipidemias, além das complicações supracitadas<sup>8,9</sup>.

Outra explicação para o déficit estatural na idade adulta associado ao desenvolvimento do diabetes seria a restrição ao crescimento intrauterino. Nessa situação, um ambiente desfavorável ao crescimento do feto – por desnutrição materna, doenças ou insuficiência placentária – implicaria em restrição ao crescimento fetal, seguida de prejuízo ao *catch-up* pós-natal. Como forma de adaptação a esse ambiente desfavorável, estudos mostram que o conceito desenvolve RI, com o objetivo de direcionar o aporte nutricional para os órgãos vitais; no entanto, quando a disponibilidade de nutrientes se torna adequada após o nascimento, essa RI interfere negativamente no crescimento da criança. Algumas alterações genéticas, que afetem a secreção de insulina, a sensibilidade à insulina ou o metabolismo da glicose também podem resultar em RI e em baixa estatura, apesar de os níveis do hormônio do crescimento (GH) e o desenvolvimento puberal estarem normais<sup>9,10</sup>.

A baixa estatura final nos pacientes com DM1 pode, também, ser resultado da coexistência com outras doenças autoimunes, a exemplo da doença celíaca (DC) – enteropatia imunomediada causada por uma sensibilidade permanente ao glúten e a prolaminas relacionadas em indivíduos geneticamente suscetíveis. A DC manifesta-se, principalmente, por um quadro de má absorção grave, associado à diarreia crônica, dor abdominal, anemia ferropriva e retardo no crescimento. O DM1, entretanto, apresenta-se mais frequentemente na forma silenciosa da DC, que se expressa por hipercolesterolemia, todavia contribuindo para o retardo no crescimento desses pacientes<sup>11</sup>.

Sabe-se que o crescimento ósseo longitudinal é um processo complexo e multifatorial, regulado por hormônios, com destaque para a ação do GH, cuja secreção é pulsátil e seus níveis séricos variam conforme a idade. A maioria das ações do GH é mediada pelos peptídeos IGF-1 e IGF-2, secretados principalmente pelo fígado. Os IGFs, por sua vez, encontram-se na circulação associados a proteínas, formando as IGFBPs. A IGFBP-3 predomina após o nascimento e depende do GH, prolonga a meia-vida dos IGFs e carrega-os aos tecidos-alvo<sup>12-17</sup>.

Nessa perspectiva, estudos realizados anteriormente evidenciaram a insulina como um dos reguladores do eixo GH/IGFs, ao modular a expressão dos receptores hepáticos de GH, os eventos pós-interação hormônio-receptor e a expressão e a secreção de IGFBP-3, que regula negativamente a atividade do IGF-1. Observou-se, ainda, que, nos pacientes com DM1, há baixa concentração de insulina no sistema porta-hepático, levando à hipersecreção de GH, baixos níveis de IGF-1 e IGFBP-3, além de concentração aumentada de IGFBP-1. Assim, anormalidades no eixo GH/IGF-1 e altas concentrações de GH são consideradas um dos principais responsáveis pela RI detectada em pacientes com DM1<sup>18-24</sup>.

Uma forma rara de DM1, a síndrome de Mauriac (SM), pode ser a etiologia do retardo do crescimento em cerca de 60% dos pacientes com DM1 e com controle glicêmico inadequado. Caracteriza-se clinicamente por hepatomegalia, retardo do crescimento e diabetes de difícil controle de longa duração. Normalmente, o paciente evolui com essa sintomatologia e, embora haja mudanças no esquema de insulinização e uso de altas doses, a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada A1c permanecem fora da meta. O mau controle glicêmico e a deficiência de enzimas necessárias à fosforilação da glicose resultam em hiperglicemia e, por conseguinte, em acúmulo de glicogênio no fígado e aumento do seu volume. Por outro lado, o déficit pômbero-estatural encontrado em pacientes com SM associa-se a uma provável resistência no receptor do GH ou a um defeito na ação do IGF-1, corroborada pela resposta deficiente à terapia com GH exógeno<sup>25</sup>.

Diante do exposto, percebe-se a importância de se conhecer as diversas etiologias relacionadas à baixa estatura em pacientes com DM1, em razão de a prevenção ser possível em casos como a restrição ao crescimento intrauterino, microalbuminúria ou a SM, desde que a identificação do problema e o diagnóstico sejam feitos precocemente, bem como a instituição de uma terapia adequada a cada caso, como nos portadores de DM1 associada à DC.

Sendo assim, é essencial que os profissionais da saúde estejam aptos a identificar essas causas de baixa estatura e a realizar o manejo adequado, em decorrência de o controle glicêmico satisfatório e, portanto, o fácil acesso à terapia insulínica, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil, onde os recursos para o fornecimento de insulina e de aparelhos para monitorização glicêmica domiciliar

ainda são limitados, são essenciais ao bom desenvolvimento dessas crianças, reduzindo a morbimortalidade e garantindo crescimento adequado a esses pacientes.

## 2 – Objetivos

### GERAL

Avaliar a prevalência de baixa estatura em pacientes diabéticos tipo 1.

### ESPECÍFICOS

- Rastrear entre os pacientes diabéticos, àqueles que tem baixa estatura
- Identificar as causas da baixa estatura dos pacientes com DM1
- Encaminhar os diabéticos tipo 1 com baixa estatura para tratamento especializado

## 3 – Metodologia

**Desenho do estudo:** Foi desenvolvido um estudo transversal, de natureza documental e delineamento misto, incluindo a análise de baixa estatura por desvios-padrão e curvas de crescimento adotadas pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Organização Mundial de Saúde.

**Local e período do estudo:** O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), com os pacientes dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e de Endocrinologia, entre agosto de 2015 e julho de 2016.

**População do estudo:** Pacientes com diagnóstico de DM1, acompanhados pelo serviço de Endocrinologia do HUAC.

### Amostragem:

**Tamanho da amostra:** A amostra definitiva foi calculada de acordo com os dados obtidos. Utilizou-se um poder de 80% e um nível de significância de 5%, prevendo-se eventuais perdas durante o acompanhamento.

### Critérios de elegibilidade

#### a) Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de diabetes tipo 1 dado, independentemente da idade, do sexo e da etnia;
- Acompanhamento regular no Serviço de Endocrinologia do HUAC;
- Pacientes que possam ser contatados por meio de telefone ou endereço para o devido acompanhamento;
- Dados auxológicos e curvas de crescimento disponíveis em prontuário;

#### b) Critérios de exclusão:

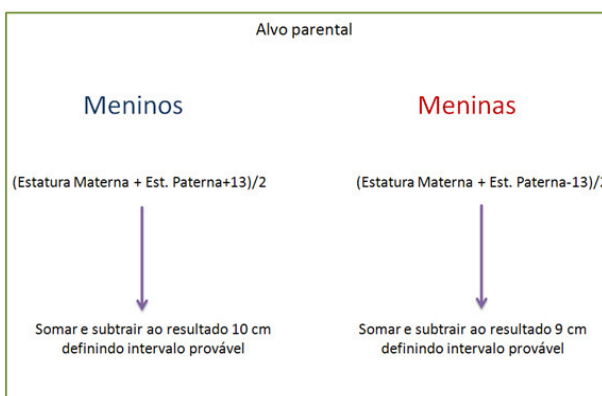
- Pacientes menores de idade, na ausência de representante legal;
- Pacientes que não tenham diagnóstico confirmado de DM1;
- Falta de condições de responder ao questionário (doenças psiquiátricas).

### Procedimento de seleção e acompanhamento dos participantes

Como instrumento de coleta de informação, aplicou-se um questionário (APÊNDICE 2) com perguntas objetivas, no qual o entrevistado ou o acompanhante informou sobre dados socioculturais, nutricionais, antecedentes familiares e pessoais e possíveis dados laboratoriais intrínsecos à rotina do

ambulatório de Endocrinologia e solicitados pelo médico responsável, a exemplo da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada A1c. Nos casos em que houve a suspeita de déficit de crescimento, foram solicitadas as dosagens de GH e IGF-1 para confirmar ou não a baixa estatura. A coleta e a análise do material biológico, caso o paciente concorde, foi feita no laboratório do HUAC, sem custo algum para o paciente.

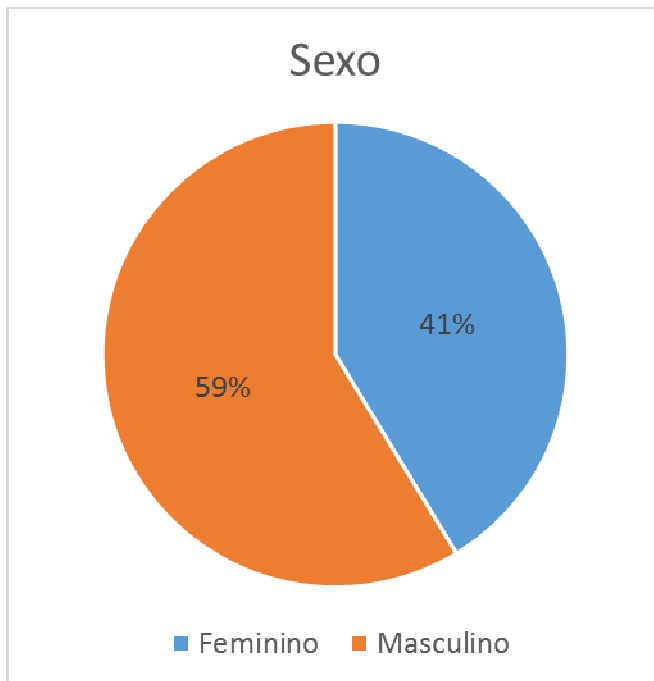
A partir desses dados, foram calculados o tempo total de doença (anos) e os escores de desvio-padrão (z score) da altura dos pacientes, utilizando-se como padrão os dados da Organização Mundial da Saúde. A altura-alvo parental foi calculada a partir da altura dos pais, corrigida para o sexo do paciente, conforme demonstrado abaixo.



Foi, ainda, realizada a análise descritiva dos dados com cálculos de média, desvio-padrão e variação de dados. A razão de prevalência foi utilizada na comparação entre duração de doença e baixa estatura, no intuito de identificar se realmente há associação entre esses dois fatores.

#### 4 – Resultados

O grupo avaliado constitui-se de 46 pacientes (58,7% do sexo masculino). A faixa etária variou de 2,0 a 36,0 anos de idade ( $15,37 \pm 7,53$  anos), com duração de DM1 – no momento da coleta de dados – 0,08 a 17,0 anos ( $5,53 \pm 5,16$  anos). A prevalência de baixa estatura em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 foi de 8,69% (n= 4), sendo todos esses do sexo masculino. Em um dos 4 (25%) pacientes, além do DM1 e da baixa estatura, observou-se associação com a doença celíaca; nos demais, constatou-se mau controle dos níveis glicêmicos, por meio da análise dos exames laboratoriais mais recentes, presentes no prontuário.



Além disso, foi averiguada a possibilidade de que algumas características – mau controle glicêmico e duração do DM1 – tivessem ou não associação com a baixa estatura. Em 100% dos pacientes com baixa estatura, o mau controle dos níveis glicêmicos estava presente; a análise da relação entre baixa estatura e a duração do DM1 está presente na tabela x, onde se observa uma razão de prevalência (RP) maior do que 1,0, apontando a duração do DM1 como fator de risco para o déficit de crescimento.

**Tabela 1**

Duração do DM1 (≥ 5 anos)	DÉFICIT DE CRESCIMENTO		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	2	18	20
NÃO	2	24	26
TOTAL	4	42	46

$$RP = 0,1 / 0,077 = 1,29 \text{ (IC 95\%)}$$

## 5 – Discussão e Conclusões

Nosso estudo se constituiu na avaliação da prevalência de baixa estatura em pacientes com DM1, população na qual a estatura final pode ser prejudicada. A prevalência de baixa estatura na nossa população foi de 8, 69%, composta exclusivamente pelo sexo masculino. Contudo, não foi encontrada uma explicação para esse predomínio na casuística.

Em 2013, na Turquia, *Göksen Simsek D et al.*<sup>7</sup>, encontraram uma prevalência de baixa estatura de 5%; em 2005, Campinas (SP), *Meira et al*<sup>26</sup>. encontraram uma prevalência de 7,5 %, dados semelhantes

aos nossos achados. Por outro lado, na análise de *Paulino et al.*<sup>27</sup> em 2013, não houve nenhum paciente abaixo do limite inferior do alvo parenteral.

Os dados do nosso estudo mostram que esses pacientes com DM1 apresentaram uma diminuição do ganho de altura final, provavelmente associado à diminuição da velocidade de crescimento durante a puberdade, especialmente em pacientes com controle metabólico inadequado, fato bem documentado previamente por *Giannini et al.*<sup>15</sup> em 2013, como consequência da alteração no eixo GH/IGFs.

Em 2015, *Virmani*<sup>28</sup>, em seu estudo acerca das desordens de crescimento em crianças indianas com diabetes, concluiu que uma das principais causas da baixa estatura final, nesses pacientes, é o mau controle glicêmico relacionado a doses de insulina inferiores às necessárias, seja por dosagem inadequada, seja pela carência do suporte familiar. Apesar de ainda não existir um consenso na literatura a respeito da duração da doença como fator de risco para a baixa estatura nesses pacientes, no nosso estudo, observamos uma relação entre essas duas variáveis, onde a duração do DM1 foi fator de risco para o déficit estatural dos nossos pacientes. Em contrapartida, *Paulino et al.*<sup>27</sup> em 2013, não encontrou uma associação negativa entre a instalação precoce do DM1 e o crescimento do grupo estudado em sua casuística.

Apesar dessas evidências, ao avaliarmos a adequação da estatura final do grupo de 46 diabéticos, em relação à altura-alvo parenteral, nota-se que 42 ficaram dentro da previsão e apenas 4 ficaram abaixo do limite inferior. Esses dados, no entanto, devem ser analisados cuidadosamente, em razão de o intervalo de confiança obtido ter sido muito grande, diminuindo o poder do resultado, devendo-se ampliar a casuística para uma análise mais aprofundada. É imprescindível mencionar, ainda, que a população estudada, bem como a coleta de dados, foi prejudicada pelo período de greve do HUAC, durante o qual as atividades ocorreram em menor ritmo. Além disso, o ambulatório de DM1 em que se deu coleta de dados permaneceu sem atendimento durante cerca de um mês, devido ao período de férias do médico responsável, prejudicando ainda mais o processo de coleta de dados.

Sendo assim, podemos concluir que, neste grupo de 46 diabéticos com controle crônico inadequado dos níveis glicêmicos, houve prejuízo da altura final ideal para a idade, possivelmente decorrente de uma menor velocidade de crescimento durante o período puberal e da desregulação do eixo GH/IGFs.

## 6 – Referências Bibliográficas

- 1 - BJORNSTAD, Petter et al. **Insulin sensivity and complications in type 1 diabetes: New insights.** World Journal of Diabetes 2015, v. 6, n.1.
- 2 - THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. REPORT OF THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. **Diabetes Care** 1997; 20: 1.183-95.
- 3 - GREEN A, GALE EAM, PATTERSON CC. **Incidence of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB 180.** Rev Ass Med Brasil 1999; 45(2): 175-80.
- 4 - BALDA, CA ET AL. ACE STUDY. Lancet 1992; 339: 905-9. 4. LaPorte RE, Cruickshanks KJ.

**Incidence and risk factors for insulin-dependent diabetes.** National Diabetes Data Group. Diabetes in America: diabetes data compiled 1984. NIH publication 85-1468.

5 - FERREIRA SRG, Franco LJ, Vivolo MA, et al. **Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil.** Diabetes Care 1993; 16: 701-704.

6 - MICHAELIS D, JUTZI E, VOGT L. **Epidemiology of insulin-treated diabetes mellitus in East-German population: differences in long-term trends between incidence and prevalence rates.** Diabete & Metabolisme 1993; 19:110-15.

7 - SIMSEK, Damla Göksen et al. **Diabetes Care, Glycemic Control, Complications and Concomitant Autoimmune Diseases in Children with Type 1 Diabetes in Turkey: A Multicenter Study.** Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology 2013, v. 5, n. 1, p. 20-26.

8 - WADÉN, Johan et al. **Adult Stature and Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes.** Diabetes Journals 2009, v. 58.

9 - 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.

10 - GUEVARA-AGUIRRE, Jaime et al. **Intrauterine and postnatal growth failure with normal GH/IGF1 axis and insulin-resistant diabetes in a consanguineous kinship.** European Journal of Endocrinology, v. 166, p. 521-529. 2012.

11 - JACKSON RL. **Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus.** Pediatr Clin North Am 1984;31:545-67.

12 - IWANCZAK, Barbara et al. **Clinical Picture of Classical, Atypical and Silent Celiac Disease in Children and Adolescents.** Adv Clin Exp Med 2013, v. 22, n.5, p. 667-673.

13 - CRAIG JO. **Growth as a measurement of control in diabetic children.** Postgrad Med J 1970;46:607-10.

14 - JIVANI SKM, RAYNER PHW. **Does control influence the growth of diabetic children?** Arch Dis Child 1973;48: 109-15.

15 - GIANNINI, Cosimo et al. **Growth Abnormalities in Children With Type 1 Diabetes, Juvenile Chronic Arthritis, and Asthma.** International Journal of Endocrinology 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/265954>>. Acesso em: 02 de maio 2015.

16 - WISE JE, KOLB EL, SAUDER SE. **Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM.** Diabetes Care 1992;15:826-30.

17 - THON A, HEINZE E, FEILEN K-D, HOLL RW, SCHMIDT H, KOLETZKO S, ET AL. **Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal.** Eur J Pediatr 1992;151:258-62.

18 - PITUKCHEEWANONT P, ALEMZADEH R, JACOBS WR, JONES BH, EBERLE AJ. **Does glycemic control affect growth velocity in children with insulin-dependent diabetes mellitus?** Acta Diabetol 1995;32:148-52.

19 - AHMED ML, CONNORS MH, DRAYER NM, JONES JS, DUNGER DB. **HbA1C levels, sex, and bone age determine pubertal growth in IDDM.** Diabetes Care 1998;21:831-5.



- 20 - RODRIGUES TMB, SILVA IN. **Estatura final de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1.** Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45:108-14.
- 21 - SALARDI S, TONIOLI S, TASSONI P, TELLARINI M, MAZZANTI L, CACCIARI E. **Growth and growth factors in diabetes mellitus.** Arch Dis Child 1987;62:57-62.
- 22 - BROWN M, AHMED ML, CLAYTON K, DUNGER D. **Growth during childhood and final height in type 1 diabetes.** Diabetes Med 1994;11:182-187.
- 23 - CHOUDHURY S, STUCHFIELD P. **Linear growth and weight gain in diabetic children – a cross-sectional and longitudinal evaluation.** J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13:537-44.
- 24 - DU CAJU MVL, ROOMAN RP, OP DE BEECK L. **Longitudinal data on growth and final height in diabetic children.** Pediatr Res 1995;38:607-11.
- 25 - MAIA, Frederico F. R. et al. **Síndrome de Mauriac: Forma Rara do Diabetes Mellitus Tipo 1.** Arq Bras Endocrinol Metab 2002, v. 46, n. 3.
- 26 – MEIRA SO, MORCILLO AM, LEMOS-MARINI SHV, PAULINO MFVM, MINICUCCI WJ, GUERRA-JÚNIOR G. **Crescimento Puberal e Altura Final em 40 Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1.** Arq Bras Endocrinol Metab 2005, v. 49, n. 3: 396-402.
- 27 – PAULINO MFVM, LEMOS-MARINI SHV, GUERRA-JÚNIOR G, MORCILLO AM. **Crescimento e composição corporal de uma coorte de crianças e adolescentes com diabetes tipo 1.** Arq Bras Endocrinol Metab 2013, 57/8.
- 28 – VIRMANI A. **Growth disorders in type 1 diabetes: na Indian experience.** Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2015, v. 19, supplement 1.