



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO
CLÍNICO EM DIABETES**

BRUNA LOPES BARBOSA

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO LINEAR EM CRIANÇAS COM O
DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Belém- Pará

2024

BRUNA LOPES BARBOSA

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO LINEAR EM CRIANÇAS COM O
DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes pela Universidade Federal do Pará, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Atenção e Estudo clínico em Diabetes.

Linha de Pesquisa: Diabetes e crescimento

Orientadora: Profa. Dra. Karem Miléo Felício

Belém - Pará

2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

- B238a Barbosa, Bruna Lopes.
 Avaliação do crescimento linear em crianças com Diagnóstico
 de Diabetes Mellitus Tipo 1 / Bruna Lopes Barbosa. — 2024.
 57 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof^a. Dra. Karem Miléo Felício
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
 Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
 Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2024.
1. Diabetes Mellitus Tipo 1. 2. Crescimento linear. 3.
 Velocidade de crescimento. 4. Hemoglobina glicada. I. Título.

CDD 616.462

BRUNA LOPES BARBOSA

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO LINEAR EM CRIANÇAS COM
O DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes pela Universidade Federal do Pará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Atenção e Estudo clínico em Diabetes.

Orientadora: Profa. Dra. Karem Miléo Felício

Data de aprovação: ___/___/___

Conceito: _____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. KAREM MILÉO FELÍCIO – Orientadora
PPGDIABETES/UFPA
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. JOÃO SOARES FELÍCIO
PPGDIABETES/UFPA
Membro interno

Profa. Dra. ELIETE DA CUNHA ARAÚJO
UFPA
Membro externo

Aos meus pais por todo incentivo e ajuda para
que meus sonhos se tornem realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram em graus variados para a execução desta dissertação, principalmente à minha orientadora Profa Dra Karem Miléo Felício por todo incentivo e sugestões, sempre acuradas, que toraram minha caminhada menos difícil.

Agradeço também aos meus pais Edileno e Edna, e minha irmã Brenda por toda compreensão e companheirismo.

O crescimento físico ocorre em diferentes velocidades nos vários estágios, havendo momentos de desenvolvimento acelerado e outros momentos menos acelerados, mas cada criança apresentará seu próprio ritmo ((Malerbi; Rodrigues, [s.d.]).

RESUMO

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é caracterizado pela perda da produção endógena de insulina. Constitui a forma de diabetes mais comum na faixa etária pediátrica e o tratamento é multifatorial, sendo a insulinoterapia a medicação primordial. Na ocorrência de descontrole glicêmico, a insulinopenia portal geraria um padrão de "resistência ao hormônio do crescimento" caracterizado pela redução na concentração de IGF-1, GHBP, e na expressão de GHR. Há aumento na produção de IGFBP-1 e GH, com piora da resistência insulínica. Este trabalho avaliou a influência do controle glicêmico na altura dos pacientes com DM1 atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto e comparou o crescimento destes pacientes com a referência. Para isso, realizou-se um estudo de coorte retrospectivo através da revisão de prontuários dos pacientes com DM1 que tinham ao diagnóstico ≤ 15 anos (sexo feminino) e ≤ 17 anos (sexo masculino) atendidos neste serviço de referência. Os dados relacionados à fase de crescimento foram coletados entre 5 e 19 anos de idade. A amostra foi composta por 78 pessoas (sexo feminino: 40/ sexo masculino: 38) que possuíam idade ao diagnóstico de $8,6 \pm 4,3$ anos, tempo de doença de $15,4 \pm 10,4$ anos, hemoglobina glicada (HbA1C) $10,5 \pm 2,2\%$. Destes, 58 pacientes já tinham alcançado a altura final (EstF) e estavam distribuídos igualmente entre os sexos. As mulheres tiveram EstF de 156,2cm (com Z score -1,11DP) e os homens apresentaram EstF de 166cm (Z score -1,45DP). Apenas 19% tinham altura final acima da média da OMS e 26% tinham o diagnóstico de baixa estatura. Dos 58 pacientes, 9% estavam com $Z \leq -3DP$. O pior controle metabólico ($HbA1C \geq 9,5\%$) teve relação negativa com a altura final. Cada 1% de aumento na HbA1C pode estar associado a um decréscimo de 2,23cm na EstF e aproximadamente 26% da variabilidade da EstF do paciente foi explicada pela HbA1C. Aqueles com $HbA1C \geq 9\%$ apresentaram perda estatural significativa com relação a alvo familiar (TH). Concluiu-se que os pacientes com DM1 da amostra apresentaram menor altura final quando comparados à média da OMS, porém a grande maioria não apresentou baixa estatura; o pior controle glicêmico teve correlação negativa com o Z score de altura final e com o prejuízo estatural com relação ao TH. E por fim, não foi encontrado correlação entre Est F e peso, dose total de insulina, sexo e tempo de doença.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1; crescimento linear; crescimento; velocidade de crescimento; hemoglobina glicada.

ABSTRACT

The Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is characterized by the destruction of the β -cells resulting in loss of endogenous insulin production. It is one of the most common presentations of youth-onset diabetes. The treatment needs multi-disciplinary approach and is based on intensive insulin therapy. The chronic hyperglycemia and severe insulin deficiency are known to be associated with impaired linear growth. The dysregulation of the GH-IGF-1 axis in T1DM is characterized by decreases in circulating IGF-1, GHR and GHBP, along with increases in GH and IGFBP-1. This study evaluated the influence of glycemic control in the linear growth of T1DM patients treated at Universitary Hospital João de Barros Barreto and compared the growth of these patients with the WHO's reference. For that, a retrospective cohort study was made using data from medical records at the period between 5 and 19 years old from 78 patients (40 females/ 38 males) following the criteria of age at the diagnosis ≤ 15 years old (females) and ≤ 17 years old (males). They were at diagnosis 8,6 years old, the duration of the disease was 15,4 years, glycated hemoglobin (HbA1C) 10,5 %. Among them, 58 patients (28 females/ 28 males) were achieved the final height (FH). The female's FH was 156,2cm (Z score -1,11SDS) and the male's FH was 166cm (Z score -1,45SDS). Only 19% were above the OMS's media. But 26% had short stature. 9% were at $Z \leq -3$ SDS. $HbA1C \geq 9,5\%$ was related with worse FH. Each 1% of elevation in HbA1C was associated with a reduction of 2,23cm on FH, and 26% of FH variability were influenced by HbA1C level. The ones with $HbA1C \geq 9\%$ had significant stature loss compared to TH. In conclusion, the T1DM patients evaluated were shorter than the media of WHO's charts, however the majority did not have short stature. HbA1C levels were negatively associated with stature loss compared to TH and final height. There was no correlation between FH and weight, insulin total dose, gender and diabetes duration.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus; linear growth; growth; growth velocity; glycated hemoglobin; glycemic control.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Curva de velocidade de crescimento (cm/ano) típica para meninos e meninas.....	22
Figura 2 - Sinalização do eixo GH-IGF-1 e mecanismo de ação do GH.....	24
Figura 3- Procedência dos pacientes	36
Figura 4 – Regressão linear correlacionando os valores de estatura final obtidos com a hemoglobina glicada média dos pacientes.....	40
Figura 5 - Comparação do Z velocidade de crescimento de crianças com o diagnóstico de DM1 em relação à referência de Tanner e Whitehouse (1976).....	42
Figura 6 - Altura das meninas com DM1 atendidas no HUIBB de acordo com a classificação da OMS	43
Figura 7 - Altura dos meninos com DM1 atendidos no HUIBB de acordo com a classificação da OMS.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes com DM1 atendidos no HUIBB.....	37
Tabela 2 – Características dos pacientes em fase de crescimento.....	38
Tabela 3 - Características dos pacientes com DM1 que possuem dados de estatura final acompanhados no HUIBB.....	39
Tabela 4 - Média da variação do Escore Z da estatura final/idade e valores de HbA1C.....	40
Tabela 5 – Correlação entre a hemoglobina glicada e a diferença em centímetros entre estatura final e o alvo genético de altura nos pacientes com DM1 atendidos no HUIBB.....	41
Tabela 6 - Comparação do Z escore da velocidade de crescimento de crianças com DM1 de acordo com a referência de Tanner e Whitehouse (1976).....	42

LISTA DE SIGLAS

ADA – American Diabetes Association
ALS – Subunidade ácido-lábil
CAD – Cetoacidose Diabética
CGM – Monitoramento Contínuo de Glicose
DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*
DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1
DP – Desvio padrão
DPV – Prospective Diabetes Follow-up Registry
DTI – Dose total de insulina
EDIC – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EUA – Estados Unidos da América
GH - Hormônio do crescimento
GHBP – Proteína de ligação do hormônio de crescimento
GHR - Receptor do hormônio de crescimento
GHRH – Hormônio liberador do hormônio de crescimento
HbA1C – Hemoglobina glicada
IGF – Fator de crescimento insulina-símile
IGF-1 – Fator de crescimento insulina-símile tipo 1
IGFBP-1 – Proteína de ligação ao fator de crescimento insulina-símile tipo 1
IGFBP-3 – Proteína de ligação ao fator de crescimento insulina-símile tipo 3
IL-6 – Interleucina 6
ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
JAK2 – Janus quinase
MAP - Quinases proteicas ativadas por mitógenos
MDI – Múltiplas doses de insulina
SICI – Sistema de infusão contínua de insulina
STAT - Signal transducer and activator of transcription
T1D-Exchange – T1D Exchange Registry in the USA
TH – Alvo genético de altura
TNF-ALFA – Fator de necrose tumoral tipo alfa
VC – Velocidade de crescimento
Z – Z escore de estatura para idade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Complicações do DM1 na infância e adolescência.....	18
2.2 Crescimento normal.....	22
2.3 Fisiologia do crescimento normal.....	23
2.4 Diabetes Mellitus tipo 1 e o crescimento linear.....	24
2.5 Curvas de crescimento.....	26
3 JUSTIFICATIVA.....	28
4 OBJETIVO.....	29
4.1 Objetivo geral.....	29
4.2 Objetivo específico.....	29
5 MÉTODO.....	30
5.1 Tipo de estudo.....	30
5.2 Ambiente da pesquisa.....	30
5.3 População do estudo.....	30
5.3.1 Critérios de elegibilidade.....	30
5.4 Coleta de dados.....	31
5.4.1 Dados coletados.....	31
5.4.1.1 Dados demográficos.....	32
5.4.1.2 Dados antropométricos.....	32
5.4.1.3 Dados clínicos.....	33
5.4.1.4 Dados laboratoriais.....	33
5.5 Informações adicionais.....	33
5.6 Tratamento dos dados.....	34
5.6.1 Filtragem dos dados.....	34
5.6.2 Análise estatística.....	34
6 RESULTADOS.....	36
6.1 Dados gerais.	36
6.2 Pacientes ainda em fase de crescimento (n= 20)	37
6.3 Pacientes que concluíram o crescimento (n= 58)	38
6.3.1 Análise da altura final com relação à média de hemoglobina glicada avaliadas durante a fase de crescimento (N=28)	39

6.3.2 Análise da Altura Final com relação à média de Hemoglobina Glicada e ao Alvo familiar de altura (N= 17)	41
6.3.3 Outras correlações com altura final.....	41
6.4 Velocidade de crescimento.....	41
6.5 Altura dos pacientes com dm1.....	43
7 DISCUSSÃO.....	45
8 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma doença caracterizada pela perda da produção endógena de insulina resultante da destruição das células β pancreáticas e tem como causa principal um processo autoimune. Constitui a forma de diabetes mais comum na faixa etária pediátrica (Libman *et al.*, 2022). O tratamento do DM1 é multifatorial, sendo o principal componente a insulinoterapia desde as fases iniciais da doença, que deve ser realizada em esquema intensivo, seja por MDI - múltiplas doses de insulina ou SICI - sistema de infusão contínua de insulina (Silva Júnior *et al.*, 2022).

O DM1 gera grande impacto na saúde pública. No mundo, em 2022 foram 530.000 novos casos, dos quais 201.000 em menores de 20 anos. No Brasil, esta realidade não é diferente, pois são 588.800 pessoas convivendo com DM1, sendo 112.240 com menos de 20 anos (IDF, 2022).

O descontrole glicêmico é uma condição catabólica e pode gerar impacto no crescimento longitudinal em crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1 por associar-se à níveis elevados de citocinas inflamatórias (TNF-alfa- Fator de necrose tumoral tipo alfa, IL-6- Interleucina 6) (Mitchell, 2017). Além disso, pacientes com DM1 têm baixos níveis de IGF1 (Fator de crescimento insulina-símile tipo 1), apesar de altos níveis de hormônio do crescimento (GH), isso ocorre pelas baixas concentrações de insulina na veia porta, que comprometem a expressão de receptor de GH nos hepatócitos e conseqüentemente a geração de IGF1, mediada pelo GH. A condição de hipoinsulinemia também resulta em aumento nos níveis de IGFBP1 (Proteína de ligação ao Fator de crescimento insulina-símile tipo 1), e leva ao decréscimo do IGF1 “livre”, e sabe-se que o controle glicêmico rigoroso do diabetes em crianças pode normalizar os problemas no eixo GH-IGF1 e que pacientes com hemoglobina glicada elevada não estão protegidos de hipoglicemias (Bhansali *et al.*, 2016).

Como visto, entre outros fatores, o comprometimento do crescimento linear está diretamente relacionado ao bom controle metabólico (Santi *et al.*, 2019), e com o advento de novos devices (SICI e sistema de monitorização contínua de glicose- CGM) e análogos de insulinas, além da intensificação da insulinoterapia, esperava-se que houvesse maior prevenção ou minimização das complicações a curto, médio e longo prazo. No entanto, mesmo na Noruega (sabidamente um país com um dos melhores sistemas públicos de saúde do mundo), em 2013 ao serem avaliados os dados de pacientes entre 14-30 anos de idade incluídos no sistema nacional de registros, foi observado que aproximadamente 50% dos adolescentes entre 14-17 anos apresentavam péssimo controle glicêmico com hemoglobina glicada- HbA1C > 9,0%

(Carlsen *et al.*, 2016). Shaikh *et al.* (2022), ao avaliarem pacientes com diabetes com este mesmo perfil glicêmico, observou que 50% dos meninos e 14,3% das meninas não atingiram os respectivos alvos genéticos de altura.

No Brasil, pacientes de todas as regiões foram estudados por Sousa (2018), que encontrou média de Z score da altura/idade de -0,77 nos pacientes com diagnóstico antes de 10 anos e -0,51 naqueles diagnosticados após essa idade. No entanto, pacientes da região Norte/Nordeste, são mais novos ao diagnóstico, têm poder aquisitivo menor, usam menos SICI e realizam menos automonitoramento da glicemia capilar (Gomes *et al.*, 2012), o que potencialmente aumenta a chance de pior controle metabólico e assim, pior prognóstico estatural.

Pelo exposto, este estudo visa trazer luz à uma condição fisiológica e necessária para as crianças, que é o adequado crescimento longitudinal e o impacto do controle glicêmico sobre ele, ao comparar os achados com a curva de referência de altura para crianças e adolescentes sem DM1. Espera-se chamar a atenção sobre os valores de: Z score e velocidade de crescimento em pacientes com DM1.

Conhecer o crescimento longitudinal dos pacientes com DM1 poderá tanto reforçar a importância do ótimo controle glicêmico nesta fase da vida, como também nortear estratégias de educação em diabetes para além das preocupações com as complicações crônicas classicamente associadas à essa doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) constitui a forma de diabetes mais comum na faixa etária pediátrica e trata-se de uma doença caracterizada pela perda da produção endógena de insulina resultante da destruição das células β pancreáticas (Libman *et al.*, 2022), que é desencadeada por fatores imunológicos, genéticos e ambientais (Acharjee *et al.*, 2013). Possui forte associação com o antígeno leucocitário humano (*Human Leucocyte Antigen complex*, HLA), sendo mais de 90% dos doentes com DM1 portadores de antígeno HLA-DR3 e HLA-DR4 (Tisch; Mcdevitt, 1996).

Em 2021, eram 1.2 milhões de crianças e adolescentes com esse diagnóstico no mundo (IDF, 2021) e o Brasil ocupa o terceiro lugar com relação a maior prevalência, perdendo apenas para Estados Unidos e Índia (IDF, 2022).

A incidência e a prevalência de DM1 variam bastante ao redor do globo. Com algumas exceções, a incidência está relacionada positivamente à distância geográfica da linha do Equador. No entanto, apesar dessa variação parecer seguir a distribuição étnica e racial da população (Karvonen *et al.*, 2000), as taxas de discordância entre gêmeos, variação na prevalência geográfica e assimilação das taxas locais de incidência da doença quando os indivíduos migram, mostram uma influência ambiental no risco de desenvolver DM1. Corroborando esta interação gene-ambiente está o fato de que a maioria dos indivíduos com haplótipos HLA de maior risco não desenvolvem diabetes mellitus tipo 1 (Skyler *et al.*, 2017).

O tratamento do DM1 é multifatorial, sendo o principal componente a insulino terapia desde as fases iniciais da doença, que deve ser realizada em esquema intensivo, seja por MDI ou SICI (Silva Júnior *et al.*, 2022). Os análogos de insulina são importantes "ferramentas" no tratamento destes pacientes, principalmente na faixa etária pediátrica, pois melhoram o perfil de segurança ao apresentar menor risco de hipoglicemia noturna e severa (Rollin *et al.*, 2009; Ford-Adams *et al.*, 2003).

Ao avaliarmos a evolução histórica do tratamento em DM1, temos: em 1921 pesquisadores em Toronto extraíram insulina do pâncreas de um cão, trazendo pela primeira vez esperança para os diabéticos insulino dependentes. Em 1922, a primeira criança foi insulinoizada. A partir daí, a maneira de tratar o DM1 evoluiu. Em 1946 foi descoberto a insulina NPH. Em 1980 tivemos a primeira proteína terapêutica criada usando a tecnologia de DNA recombinante (a "Insulina Humana") e a primeira "mini" bomba de infusão contínua de insulina. A partir de 1996, os análogos da insulina foram criados. Em paralelo, na década de 70, tivemos o primeiro aparelho para automonitoramento de glicose e a Hemoglobina glicada.

Em 1999 o primeiro sistema de monitorização contínua da glicose, que veio para ajudar não somente no gerenciamento da glicemia, como também permite a avaliação crítica do impacto das mudanças no estilo de vida e da medicação nos resultados de saúde à longo prazo (Novonordisk, 2021).

Com o advento de novas tecnologias (SICI e CGM), análogos de insulinas e intensificação da insulino terapia, esperava-se que houvesse maior prevenção ou minimização das complicações a curto, médio e longo prazo. Dentre essas, o comprometimento do crescimento linear, o qual, entre outros fatores, está diretamente relacionado ao bom controle metabólico (Santi *et al.*, 2019). No entanto, mesmo na Noruega (sabidamente um país com um dos melhores sistemas públicos de saúde do mundo), em 2013 ao serem avaliados os dados de pacientes entre 14 e 30 anos de idade pertencentes ao sistema nacional de registros, foi observado que aproximadamente 50% dos adolescentes entre 14-17 anos apresentavam péssimo controle glicêmico com HbA1C > 9,0% (Carlsen *et al.*, 2016). Shaikh *et al.* (2022), ao avaliarem pacientes com diabetes com este mesmo perfil glicêmico, observou que 50% dos meninos e 14,3% das meninas não atingiram os respectivos alvos genéticos de altura.

2.1 COMPLICAÇÕES DO DM1 NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A infância e adolescência são períodos nos quais tratamento e educação intensivos podem prevenir ou atrasar o aparecimento ou progressão das complicações relacionadas ao DM1. Nesta fase, complicações vasculares clinicamente evidentes são raras, entretanto, alterações funcionais e estruturais podem estar presentes, tendo como fatores de risco o maior tempo de doença, pior controle metabólico, pacientes mais velhos e puberdade. O rastreio das complicações microvasculares deve iniciar-se na puberdade ou a partir dos 11 anos de idade, após 2 a 5 anos de duração da diabetes. Entre as complicações, temos a retinopatia, neuropatia, e doença renal do diabetes, além das complicações macrovasculares. A doença renal do diabetes é responsável pela maior causa de morbimortalidade entre adultos jovens com diabetes (Bjornstad *et al.*, 2022; Paes *et al.*, 2019).

Outra possível complicação é a redução da velocidade de crescimento e o impacto na altura final dos pacientes com DM1. O exemplo mais extremo é a Síndrome de Mauriac, pouco frequente na atualidade, que se caracteriza pelo inadequado controle glicêmico, falha no crescimento, atraso puberal, hepatomegalia com aumento das transaminases e hipercolesterolemia (Mauriac, 1930; Constantino *et al.*, 2010).

Não obstante, o descontrole glicêmico persistente pode acarretar diferenças significantes na massa cinzenta e branca do cérebro das crianças com DM1 quando comparadas aos seus pares sem diabetes (Mauras *et al.*, 2015), com uma pequena redução na performance cognitiva de forma geral, com redução moderada nas habilidades de memória, atenção e execução, principalmente naqueles com < 7 anos ao diagnóstico (He *et al.*, 2018; Duinkerken; Snoek; Wit, 2019). Perantie *et al.* (2008), ao avaliarem 117 diabéticos entre 5-16 anos, observou inteligência verbal reduzida quanto maior a exposição à hiperglicemia; e naqueles com hipoglicemia frequente, principalmente antes dos 5 anos, comprometimento na inteligência espacial e velocidade de resposta (processamento da informação). Logo, a hiperglicemia é tão prejudicial quanto a hipoglicemia para um cérebro em desenvolvimento (Mauras *et al.*, 2015).

Esta população também apresenta risco aumentado para transtornos alimentares, entre eles a "Diabulimia", que consiste na manipulação da insulina, por omissão ou redução, com o objetivo de perda de peso (Duinkerken; Snoek; Wit, 2019).

Além disso, sabe-se que viver com DM1 pela necessidade do autocuidado diário é desafiador e tem impacto na saúde emocional e funcionalidade social. Quando comparados com seus pares, jovens com DM1 apresentam mais sintomas depressivos e depressão (Duinkerken; Snoek; Wit, 2019).

As complicações agudas referem-se ao risco de cetoacidose diabética (CAD) e hipoglicemias.

A CAD geralmente é mais vista ao diagnóstico do DM1, mas pode acontecer também com omissões de doses de insulina (principalmente a insulina de longa duração), interrupção da insulina nos pacientes em uso de SICI por grandes períodos (até mesmo <24h), ou mesmo nos momentos de descompensação devido infecções caso não se faça o manejo correto da insulinização. Resulta da deficiência de insulina e aumento dos hormônios contrarreguladores (cortisol/ GH/ glucagon e catecolaminas), que aceleram o catabolismo, com aumento da glicogenólise e gliconeogênese, e redução da utilização periférica de glicose, resultando em hiperglicemia e hiperosmolaridade. Também há aumento da lipólise e cetogênese, levando a cetonemia e acidose metabólica. Há diurese osmótica, com perda de eletrólitos com desidratação (intra e extracelular), que pode ser piorada por vômitos (Glaser *et al.*, 2022).

Segundo Abraham *et al.* (2022) e American Diabetes Association Professional Practice Committee *et al.* (2024), eventos hipoglicêmicos incluem todos os episódios nos quais a concentração de glicose é baixa o suficiente para levar a sintomas e/ou sinais, incluindo rebaixamento da consciência, que podem causar danos ao indivíduo. Não existe um valor

numérico específico, mas para facilitar o diagnóstico e tomada de decisão, foi estabelecido os seguintes limites:

- (Nível 1) Valores de glicose $< 70\text{mg/dl}$ e $\geq 54\text{mg/dl}$, com sintomas ou não, já devem ser considerados como hipoglicemia e iniciado tratamento, uma vez que abaixo disso, um paciente não diabético já teria ativação de respostas neuroendócrinas.

- (Nível 2) Glicose $< 54\text{mg/dl}$: é considerado hipoglicemia potencialmente grave e clinicamente importante por poder levar a sintomas neuroglicopênicos e disfunção cognitiva.

- (Nível 3) Hipoglicemia grave: é aquela hipoglicemia com comprometimento da cognição (incluindo coma e convulsões) que requer assistência de uma outra pessoa para administrar carboidrato, glucagon ou glicose endovenosa.

O tratamento imediato consiste na administração oral de carboidratos, ou mesmo glicose endovenosa, dependendo da severidade. Existindo também, para aqueles casos graves, a opção do glucagon nasal ou subcutâneo (Dasiglucagon e Gvooke HypoPen® já vem em apresentação pronta para o uso). Seguido de adequação do esquema de insulina e dos limites/objetivos glicêmicos, automonitorização da glicemia ou uso de CGM, educação em diabetes para evitar novas hipoglicemias tanto para o paciente como para os responsáveis (Abraham *et al.*, 2022; Elsayed *et al.*, 2023). É interessante a administração de questionários adaptados para o português que permitam aos profissionais da saúde reconhecer os pacientes com maior necessidade de intensificação de cuidados preventivos (Stefenon *et al.*, 2020).

Os sintomas hipoglicêmicos estão relacionados à ativação adrenérgica (tremor, palpitação, sudorese) e neuroglicopenia (cefaleia, tontura, irritabilidade, dificuldade de concentração etc.), entretanto, Lamounier *et al.* (2018) observou que 20,6% dos pacientes com DM1 da coorte brasileira do estudo HAT apresentaram pelo menos 1 hipoglicemia assintomática ao longo de 4 semanas. E sabe-se que entre 20-25% dos pacientes com DM1 apresentam redução na capacidade de reconhecer uma hipoglicemia aguda (*impaired awareness hypoglycemia*), o que aumenta o risco de hipoglicemia grave em 6-8 vezes (Mcneilly; Mccrimmon, 2018).

Anteriormente, pensava-se que visar a meta de $\text{HbA1C} < 7,0\%$ poderia aumentar o risco de hipoglicemia e suas complicações, principalmente em crianças menores. Por isso, adotava-se valores mais altos (8,5% pela ADA e 7,5% pela ISPAD), mas Maahs *et al.* (2014), ao compararem os dados de 2622 crianças com menos de 6anos, das quais 674 registradas no T1D-Exchange Registry nos EUA que seguiam a meta da ADA- American Diabetes Association, e 1948 crianças dos registros do DPV (Prospective Diabetes Follow-up Registry) da Alemanha e Áustria, que seguiam a meta da ISPAD- International Society for Pediatric and Adolescent

Diabetes, observaram que não havia diferença entre a prevalência de episódios de hipoglicemia severa entre esses dois grupos; no entanto, o grupo americano possuía pior controle metabólico (HbA1C) e maior incidência de CAD.

O DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), um grande *trial* intervencionista que comparava terapia intensiva versus tratamento convencional, mostrou que o tratamento intensivo consegue atrasar o aparecimento e lentificar a progressão das complicações microvasculares, inclusive na parcela de adolescentes que fez parte do estudo (195 adolescentes com DM1), porém houve aumento de episódios de hipoglicemia grave. Após o término deste estudo, os pacientes foram observados por mais 30 anos (de forma não mais intervencionista), no estudo EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*). No seguimento destes pacientes, quem estava previamente no grupo intensivo de tratamento apresentou piora do controle metabólico, e quem estava em tratamento convencional teve redução na hemoglobina glicada (já que passaram a intensificar o tratamento após os resultados do DCCT); de forma que os níveis de hemoglobina glicada ficaram similares entre os 2 grupos. Todavia, mesmo naqueles que tiveram piora no controle metabólico, a redução no risco de progressão da retinopatia e nefropatia resultantes dos 6,5 anos de tratamento intensivo do DCCT persistiram. Mostrando assim a importância do tratamento intensivo (White *et al.*, 2001, 2010; Writing Team For The Diabetes Control And Complications Trial (Dcct)/Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications (Edic) Study Research Group, 2003, 2016; Diabetes Control And Complications Trial Research Group, 1993).

Karges *et al.* (2015) correlacionaram HbA1C com hipoglicemia severa e coma por hipoglicemia em 37.539 pacientes dos DPV alemão/austriaco divididos em 2 grupos (tratados entre 1995-2003 e 2004-2012), cuja diferença entre eles era: maior acesso aos análogos de insulina/ SICI/ sistemas de automonitoramento/educação em diabetes de forma mais intensiva no segundo grupo. Encontraram redução no risco de hipoglicemia severa de 30% naqueles pacientes com HbA1C entre 6,0-6,9% e 37% naqueles com HbA1C entre 7,0-7,9%; e redução no risco de coma induzido por hipoglicemia de 57% (HbA1C entre 6,0-6,9%) e 62% (HbA1C entre 7,0-7,9%). E por fim, no grupo tratado entre 2004-2012, não foi encontrada associação entre HbA1C mais baixa e risco hipoglicemia severa/coma quando comparado a valores mais altos de hemoglobina glicada, sugerindo inclusive, que outros fatores além da terapia anti-hiperglicemiante são mais importantes para o risco de hipoglicemia, incluindo entre eles a qualidade e intensidade da educação em diabetes.

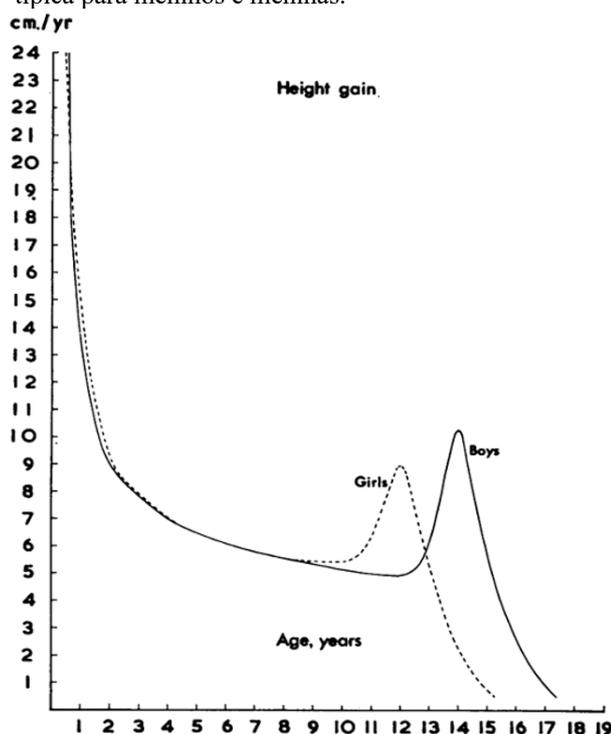
Visto isso, deve ser considerado HbA1C <7,0% em crianças e adolescentes com DM1 para reduzir os riscos da hiperglicemia crônica no desenvolvimento cognitivo e, complicações

macro e microvasculares. Porém, esta meta somente deverá ser buscada quando houver acesso à tecnologia de monitorização, para evitar o aumento do risco de hipoglicemia (Mantovani *et al.*, 2023), e deve-se associar a intensificação na educação em diabetes. Atenção especial à dinâmica familiar também é essencial (Sousa, 2018).

2.2 CRESCIMENTO NORMAL

O crescimento humano pode ser dividido em diversas fases, entretanto mantém um padrão semelhante na maioria dos indivíduos (Martinelli Junior *et al.*, 2008). No primeiro ano de vida, a velocidade de crescimento é de +/- 25cm/ano e cai pela metade no segundo ano. Desacelera gradualmente e atinge valores mais ou menos estáveis por volta dos 4 anos de idade, voltando a aumentar durante o desenvolvimento puberal, período conhecido como "estirão", onde há um ganho total médio de 25cm em meninas e 28cm em meninos. Após isso, há nova desaceleração à medida que a maturação óssea se completa e o indivíduo atinge sua estatura final, em situações normais, dentro do alvo familiar (Tanner; Whitehouse, 1976; Tanner *et al.* 1976).

Figura 1 - Curva de velocidade de crescimento (cm/ano) típica para meninos e meninas.



Fonte: Tanner, Whitehouse e Takaishi (1966).

2.3 FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO NORMAL

Embora a participação hormonal seja essencial no processo de crescimento, é importante salientar que desta regulação participam também fatores genéticos, nutricionais, psicológicos e sociais (Martinelli Junior *et al.*, 2008). Sendo o crescimento, um bom indicador de saúde em crianças e adolescentes (Teran; Chesner; Rapaport, 2016).

O principal eixo hormonal envolvido na sua regulação é denominado eixo GH- sistema IGF (hormônio de crescimento - sistema de fatores de crescimento insulina- símile). O GH é produzido na hipófise anterior, e sua liberação acontece em pulsos, principalmente no início da fase III e IV do sono, sendo sua regulação hipotalâmica exercida pelo GHRH (Hormônio liberador do hormônio de crescimento), pela Somatostatina e pela Grelina. Hormônios não peptídicos, como a tiroxina, os glicocorticoides e os esteroides sexuais também influenciam, tanto no nível hipotalâmico, como no hipofisário. Outro fator importante é o sistema de retroalimentação negativo exercido tanto pelo GH, em circuito de alça curta, quanto pelos IGF's, que são determinantes na síntese e secreção do GH, regulando as concentrações de GHRH e somatostatina (Martinelli Junior *et al.*, 2008).

Nos humanos, o GH exerce suas ações mediante receptor específico (GHR- receptor do hormônio de crescimento), que se apresenta no organismo na forma de dímero, sofrendo alterações conformacionais após a sua ligação com o GH, a fim de permitir a transfosforilação dos hemirreceptores e, conseqüentemente, das proteínas responsáveis pela sinalização intracelular. A transmissão do sinal ocorre mediante a ativação e fosforilação da enzima JAK2 (Janus quinase 2) e de resíduos do domínio intracelular do GHR, o que resulta em engajamento de diversas proteínas de sinalização intracelular, incluindo os STAT-1, 2 e 5 (*signal transducers and activators of transcription type*), e componentes da via das MAP (*mitogen-activated protein*) quinases. O STAT-5 participa da regulação da secreção do IGF-1 e da IGFBP-3-Proteína de ligação ao fator de crescimento insulina-símile tipo 3 (Martinelli Junior *et al.*, 2008; Carter-Su; Schwartz; Argetsinger, 2016).

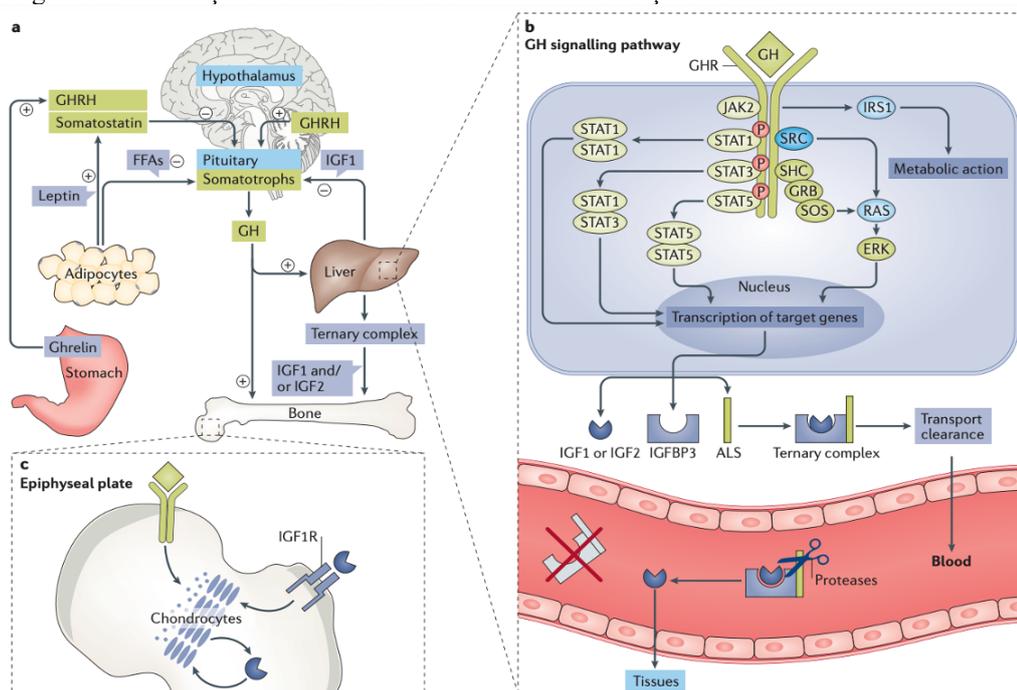
A clivagem da porção externa do receptor de GH dá origem à proteína de ligação ao GH (GHBP), cujo papel está relacionado à bioatividade do hormônio de crescimento (Teran; Chesner; Rapaport, 2016).

Com relação aos IGF's, estes apresentam elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e tem atividade no metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular (Dunger, 1995); estando relacionados ao processo de crescimento de forma autócrina, parácrina e endócrina (Yakar *et al.*, 2002).

Existem 6 tipos de proteínas transportadoras de IGF (IGFBP) que modulam a bioatividade do IGF ao modificar sua meia-vida, a acessibilidade da IGF ao tecido e sua atividade na célula alvo (Takahashi, 2019). A maior parte do IGF-1 está ligada à IGFBP-3 e à subunidade ácido-lábil (ALS), formando um complexo ternário fora da célula que funciona como um verdadeiro "reservatório" de IGF-1 na circulação, pois prolonga a meia-vida do IGF-1 de 10 minutos para 15 horas e o protege da ação das proteases. Já a IGFBP-1, quando associada à molécula de IGF, consegue atravessar a membrana endotelial intacta, no entanto, prolonga a meia-vida dos IGF's apenas para 25-30 minutos, e pode tanto aumentar quanto diminuir a biodisponibilidade dos IGF's dependendo do grau de fosforilação da IGFBP-1 (Brismar *et al.*, 1994; Jones; Clemmons, 1995; Martinelli Junior *et al.*, 2008).

A concentração de IGF-1, IGFBP-3 e ALS dependem principalmente do GH (Yakar *et al.*, 2002), enquanto que o mais importante regulador da concentração de IGFBP-1 é a insulina (Brismar *et al.*, 1994).

Figura 2 - Sinalização do eixo GH-IGF-1 e mecanismo de ação do GH.



Fonte: Ranke e Wit (2018).

2.4 DIABETES MELLITUS TIPO 1 E O CRESCIMENTO LINEAR

Mesmo no Século 21, o crescimento linear e a altura final permanecem como marcadores de controle metabólico no DM1 (Bonfig *et al.*, 2012). A desregulação no eixo GH-IGF-1 nesta patologia é bastante descrita na literatura (Mitchell, 2017).

Apesar do GH e da insulina serem metabolicamente conhecidos como antagonistas, sabe-se que a insulina tem papel permissivo na mediação da ação do GH. Ela atua elevando a produção de IGF-1, tanto por aumentar a expressão de GHR hepático, como também de forma permissiva nos eventos pós-receptor. A insulina, na circulação portal, diminui a concentração de IGFBP-1 (Brismar *et al.*, 1994; Dunger, 1995; Nambam; Schatz, 2018).

Visto isso, no DM1, devido à insulinopenia, há um padrão de "resistência ao hormônio do crescimento" caracterizado pela redução na concentração de IGF-1 e GHBP, assim como na expressão de GHR. Há aumento na produção de GH, com piora da resistência insulínica. Com relação à IGFBP-3, esta pode estar normal ou reduzida (Raisingani *et al.*, 2017; Clayton *et al.*, 1994; Mitchell, 2017; Jones; Clemmons, 1995; Brismar *et al.*, 1994; Takahashi, 2019; Nambam; Schatz, 2018).

Na maioria dos casos, o melhor controle glicêmico e a forma de administração da insulina ajudam, mas não normalizam completamente essas alterações (Mitchell, 2017; Dunger, 1995). Van Dijk *et al.* (2015) ao avaliarem os mesmos pacientes recebendo insulina por via subcutânea (MDI/SICI) versus via intraperitoneal (IP) demonstraram que apesar de não haver diferença na HbA1C entre essas vias, nos que receberam insulina IP as concentrações de IGF-1 e IGFBP-3 foram maiores, GH e IGFBP-1 menores.

Mesmo com o aparecimento de novas insulinas e tecnologias, o comprometimento estatural continua sendo uma potencial complicação a longo prazo do DM1. Ainda hoje, a maioria dos estudos descrevem um crescimento subótimo nesses pacientes (Bonfig *et al.*, 2012; Shaikh *et al.*, 2022; Elamin; Hussein; Tuvemo, 2006; Bizzarri *et al.*, 2018; Parthasarathy *et al.*, 2016)

Bonfig *et al.* (2012) ao avaliarem dados de 22.651 diabéticos tipo 1 na Alemanha e Áustria, encontraram um decréscimo de 0,45DP (desvio padrão) de altura naqueles que tiveram diagnóstico na fase pré-puberal e chegaram à altura final (1.685 pacientes), independente do gênero, mas com maior comprometimento entre aqueles com pior controle da doença, cujo HbA1C era >7,0%.

Outros autores encontraram menor amplitude do ganho estatural no estirão de crescimento (Elamin; Hussein; Tuvemo, 2016; Brown *et al.*, 1994). Elamin, Hussein e Tuvemo (2006) observaram que neste período, as meninas cresceram em média 17,9 cm e os meninos 20,6cm, valores inferiores ao descrito por Tanner *et al.* (1976). Danne *et al.* (1997), em sua casuística, descreve que dos que alcançaram a altura final, 25% dos diabéticos tiveram perda > 1DP e 44% perderam entre 0 e 1DP. Em alguns trabalhos, a altura final foi menor que a do alvo genético (Elamin; Hussein; Tuvemo, 2016; Ahmed *et al.*, 1998).

Por outro lado, os diabéticos de um grande estudo multicêntrico (SWEET), com 22.941 diabéticos de 55 centros ao redor do mundo, não tiveram comprometimento da estatura final (Svensson *et al.*, 2018).

2.5 CURVAS DE CRESCIMENTO

As curvas de crescimento são a representação gráfica com a qual podemos avaliar a amplitude de variação e o processo longitudinal do crescimento de acordo com a idade e sexo (Departamento Científico De Endocrinologia Da Sociedade Brasileira De Pediatria, 2023). Podem ser consideradas instrumentos técnicos versáteis e importantes na aferição, monitoramento e avaliação do crescimento de crianças, de forma individual ou coletiva. Por isso, servem também como importante ferramenta para a saúde pública, pois permitem resumir e comparar antropometricamente os grupos de crianças. Além disso, o crescimento é um indicador bastante sensível para a avaliação da saúde infantil como um todo, possibilitando intervenções específicas e prevenção de agravos à saúde (Ferreira, 2012).

Em 1993, houve revisão abrangente sobre o uso e interpretação das curvas propostas pelo NCHS e concluiu-se que essa referência não era adequada para avaliação e monitoramento do crescimento de crianças em todas as partes do mundo. Iniciaram-se então planejamentos e ações que culminaram nas chamadas novas curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicadas em 2006 e 2007 (World Health Organization, [s.d.]).

Atualmente, a Sociedade Brasileira de Pediatria e o Ministério da Saúde recomendam a utilização das curvas da OMS publicadas em 2006 e 2007, que foram confeccionadas a partir de amostras populacionais da América do Sul, América do Norte, Europa, Ásia e África. Sendo usadas no Brasil e em mais de 130 países, independente de etnia, condição socioeconômica e tipo de alimentação (Brasil, 2021).

Estas curvas conseguem detectar melhor as falhas no processo de crescimento, possibilitando intervenções precoces, além de serem mais sensíveis ao sobrepeso e obesidade, principal problema nutricional nos dias de hoje. É considerado um instrumento mais robusto em termos técnicos (Van Den Broeck; Willie; Younger, 2009).

Para algumas doenças específicas, como por exemplo as Síndromes de Down, Turner, Noonan e Prader-Willi, existem curvas específicas, que do ponto de vista de cada síndrome em questão, ao colocar a criança na curva adequada para a sua condição, percebe-se a dimensão do problema ou do impacto do crescimento naquela criança, comparada a outras crianças com o mesmo diagnóstico (Departamento Científico De Endocrinologia Da Sociedade Brasileira De

Pediatria, 2023). Enquanto isso, crianças com diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 1 são avaliadas de acordo com as curvas da OMS.

3 JUSTIFICATIVA

Tradicionalmente, a justificativa para o bom controle glicêmico está relacionada aos riscos de complicações crônicas, microvasculares e/ou macrovasculares. Entretanto, essas complicações não costumam ocorrer antes do início da puberdade e dependem do tempo da doença, em geral, de pelo menos 2-5 anos de diabetes. Adicionalmente, apesar de sabermos que valores de hemoglobina glicada elevadas não necessariamente protegem o paciente de hipoglicemias, a preocupação com a ocorrência de hipoglicemia existe. Por isso, apesar da recomendação ser a meta de HbA1C <7,0% (desde que alcançada com segurança), o controle glicêmico em crianças pode ser menos rigoroso.

Porém, o descontrole glicêmico é uma condição catabólica e pode gerar impacto no crescimento longitudinal em crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1 por associar-se a níveis elevados de citocinas inflamatórias e promover alteração no eixo do hormônio de crescimento, que pode ser minimizado pelo controle glicêmico rigoroso do diabetes.

Pelo exposto, este estudo visa trazer luz à uma condição fisiológica e necessária para as crianças, que é o adequado crescimento longitudinal, e a influência do controle glicêmico sobre ele, comparando os dados obtidos de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 com a curva de altura de crianças sem DM1 da OMS. Espera-se chamar a atenção sobre os valores de: z-scores e velocidade de crescimento, com concomitante avaliação do controle glicêmico monitorado pela hemoglobina glicada. Desta forma, seria possível conhecer o perfil de uma amostra da população de pacientes com DM1 atendidos em um hospital de referência.

Conhecer o crescimento longitudinal destes pacientes com DM1 poderá tanto reforçar a importância do ótimo controle glicêmico nesta fase da vida, como também, trazer à discussão um tema que sabidamente está entre as complicações crônicas do diabetes, mas que diante da complexidade da consulta destes pacientes, frequentemente não é priorizado, quando comparado àquelas complicações classicamente associadas a essa doença (micro e macrovasculares).

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o crescimento linear de pacientes com diabetes mellitus tipo 1.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar o Z-escore da altura final dos pacientes com DM1, pareados para a idade e gênero, em relação a média da hemoglobina glicada;
- b) Avaliar o Z-escore da altura final dos pacientes com DM, pareados para a idade e gênero, em relação ao Z-escore de pessoas sem diabetes;
- c) Avaliar a altura dos pacientes ainda com DM1, pareados para a idade e gênero em relação à referência da OMS;
- d) Mostrar de forma ilustrativa a avaliação da altura e velocidade de crescimento (VC) de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 com relação o desvio padrão de altura do gráfico equivalente da OMS, pareado para idade e gênero;

5 METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDO

Coorte retrospectiva.

5.2 AMBIENTE DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada na Unidade de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) que compõe o Complexo Hospitalar Universitário da Universidade Federal do Pará, na cidade de Belém, no estado do Pará.

É uma instituição de assistência, ensino e pesquisa que presta serviços à comunidade através do Sistema Único de Saúde. É um dos hospitais de referência estadual no atendimento em endocrinologia e diabetes.

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 acompanhados no HUIBB que tiveram o diagnóstico da doença ainda em fase de crescimento.

5.3.1 Critérios de elegibilidade:

a) critérios de Inclusão:

Foram incluídos todos os pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 há pelo menos 1 ano, desde que apresentassem:

- Sexo feminino: idade ao diagnóstico ≤ 15 anos¹;
- Sexo masculina: idade ao diagnóstico ≤ 17 anos¹.

¹ Estes pontos de corte foram utilizados porque, em geral, nestas idades a velocidade do crescimento é baixa, porém a maturação óssea ainda não está completa. Nas mulheres, na idade óssea de 15 anos há o início da fusão do rádio e ulna, mais avançado na ulna. Fusão completa dos metacarpos dos 2º, 3º, 4º e 5º dedos. Fusão quase completa das falanges médias dos 2º, 3º e 4º dedos. Nos homens há Início da fusão de rádio e ulna (mais avançada na ulna). Fusão completa das falanges médias dos 3º e 4º dedos, segundo Greulich e Pyle (1959) e Bunch *et al.*, (2011).

b) critérios de exclusão:

- pacientes que além do DM1 apresentem outras causas que sabidamente evoluem com comprometimento estatural e/ou uso de hormônio de crescimento, como por exemplo: síndromes genéticas, deficiência de hormônio do crescimento, hipotireoidismo não tratado, corticoterapia prolongada, entre outros;
- pacientes com causas que sabidamente evoluem com ganho estatural, como por exemplo o gigantismo;
- pacientes com alterações físicas que impeçam medição de altura exata;
- presença de sinais de displasia esquelética;
- crianças com evidências clínicas de desnutrição consideradas relevantes ao critério do investigador;
- pacientes com diagnóstico de Doença Celíaca;
- doença aguda grave, incluindo complicações após cirurgia do coração por toracotomia, cirurgia abdominal, politraumatismo acidental ou insuficiência respiratória aguda;
- paciente que evoluíram sem necessidade de insulino terapia (evolução não compatível com o diagnóstico de DM1).

5.4 COLETA DE DADOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) em pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto sob a numeração 56528422.4.0000.0017.

Devido ao estado de pandemia à época da aprovação e da coleta de dados, foi dispensado pelo CEP a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo limitado o acesso somente às informações contidas nos prontuários dos pacientes elegíveis para o presente estudo.

Ainda assim, a confidencialidade das informações obtidas e a segurança dos dados foi garantida a todos, e os achados do trabalho ficarão à disposição dos pacientes e/ou seus responsáveis.

5.4.1 Dados coletados

Utilizou-se somente os dados coletados entre 5 e 19 anos.

Os pacientes adultos, que preencheram os critérios de elegibilidade e não possuíam dados na fase de crescimento, foram incluídos apenas para avaliação da altura final e dos dados demográficos.

As informações de cada paciente foram registradas trimestralmente, como no exemplo: 5 anos, 5 anos e 3 meses; 5 anos e 6 meses, e assim sucessivamente. Quando a informação era fora do intervalo trimestral, foi adicionada ao trimestre mais próximo.

5.4.1.1 Dados demográficos:

- a) procedência;
- b) data da consulta;
- c) raça: autorreferida na abertura do prontuário. Utilizou-se a classificação do IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2024) que divide as raças em parda, negra, branca, indígena e amarela;
- c) gênero: utilizou-se como referência o sexo biológico designado ao nascimento (masculino e feminino);
- d) idade: no formato de anos e meses (exemplo: 5 anos; 5 anos e 3 meses...).

5.4.1.2 Dados antropométricos:

- a) estatura:
 - obtida de acordo com o protocolo do serviço: a aferição de estatura na Unidade de Endocrinologia e Metabologia do HUIBB é realizada em todas as consultas. As medidas de altura são aferidas utilizando-se estadiômetro padrão (plataforma rígida e régua rígida). São feitas pelo menos 2 verificações. Quando a diferença entre as medidas é superior a 0,5 cm, uma terceira medida é realizada;
 - considerou-se como Estatura Final a altura aferida a partir de 19 anos em ambos os sexos. Nos pacientes com menos idade, foi levado em consideração a velocidade de crescimento < 1 cm no último ano.
- b) Z score de estatura para a idade: O Z-score da altura foi calculado ao subtrair da altura mensurada a média correspondente ao seu grupo de idade e sexo, dividindo-se depois a diferença pelo valor do desvio padrão do mesmo grupo (Leone, [201-?]; Aquino, 2011). Utilizou-se como referência os dados da OMS 2007;

$$Z\text{-score} = \frac{(\text{altura mensurada}) - (\text{altura média do referencial})}{(\text{desvio padrão do referencial})}$$

- c) velocidade de crescimento (VC): Foi avaliada em um período mínimo de 6 meses e máximo de 18 meses, e quando necessário, foi realizado o cálculo denominado regra de três, para se encontrar a VC que equivaleria a 12 meses. Após isso, a VC foi transformada em Z score utilizando-se fórmula semelhante à descrita acima para o cálculo do Z score de estatura. Neste caso, o referencial foram os dados de Tanner e Whitehouse (1976);
- d) peso: foi aferido na balança mecânica Welmy® em quilograma;
- e) alvo familiar de estatura (TH): foi utilizado o alvo registrado no prontuário, obtido a partir da média da altura dos pais em centímetros $\pm 6,5\text{cm}$ (soma-se 6,5 nos meninos e subtrai-se 6,5 nas meninas);

$$\text{TH: } \frac{\text{Estatua do pai} + \text{Estatua da mãe} \pm 6,5}{2}$$

- f) índice de massa corpórea (IMC): peso em quilograma dividido pela altura ao quadrado.

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}}{\text{Estatura}^2}$$

5.4.1.3 Dados clínicos:

- a) idade ao diagnóstico;
- b) tempo de doença;
- c) dose de insulina (DTI): A dose total de insulina diária foi dividida pelo peso do paciente (exemplo: 0,7UI/Kg);
- d) microalbuminúria: quando registrado no prontuário.

5.4.1.4 Dados laboratoriais:

- a) glicemia: analisada pelo método Hexokinase -Automatizado;
- b) hemoglobina glicada: analisada pelo método HPLC.

5.5 INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Primeiramente os dados foram coletados dos prontuários e registrados em uma planilha de Excel®.

Para cada intervalo de tempo (trimestralmente e anualmente) foram calculados a média e o desvio padrão do peso, estatura, DTI, velocidade de crescimento, IMC e Z score dos pacientes. As médias anuais também foram calculadas de forma individual para cada paciente.

Para a avaliação dos dados antropométricos (exceto VC) foi utilizado como parâmetro os gráficos da OMS de 2007. Já para a velocidade de crescimento, fez-se uso da referência de Tanner e Whitehouse de 1976.

5.6 TRATAMENTO DOS DADOS

5.6.1 Filtragem dos dados

Ocorreu em diversos estágios. Dados foram excluídos nas seguintes condições:

- a) Dados duplicados;
- b) Dados discrepantes (cinco desvios-padrão acima ou abaixo da média);
- c) Identificação de perda de estatura em amostras subsequentes.

No caso de inconsistência dos dados, os registros clínicos foram reexaminados.

5.6.2 Análise estatística

A partir dos dados coletados, utilizando-se do software IBM® SPSS® e SigmaStat ® foram feitas as análises estatísticas deste estudo. Primeiramente, conduziu-se uma análise descritiva epidemiológica dos principais achados encontrados na amostra com N= 78 pacientes, de forma global e posteriormente separados de acordo com o gênero. Em seguida, a mesma análise foi realizada tanto para o grupo com estatura final (N= 58), como também para o grupo ainda em fase de crescimento (N= 20).

Para o presente estudo, elegeu-se dentro do grupo geral de pacientes, independentemente de gênero, apenas aqueles que possuíam os dados de HbA1C média durante os anos de segmento e os dados de altura final (N= 28). Para análise da relação dos valores de hemoglobina glicada com a altura final do paciente, dividiu-se em três grupos A, B e C com valores referência de HbA1C, abaixo de 9,5%, entre 9,5% e 11% e valores acima de 11%, respectivamente.

Após isso, para a comparação dos valores de HbA1C e altura final entre os grupos

estabelecidos, utilizou-se o teste de análise de variância entre grupos. Realizou-se o teste de normalidade, e dada a distribuição normal ($p > 0,05$), foi escolhido o teste ANOVA *one-way*-paramétrico. Fez-se uso do teste de regressão linear simples para verificar a relação entre as taxas de HbA1C e a altura final destes dos pacientes, considerando que, no teste de regressão linear, o $p < 0,05$ indica se os valores de HbA1C interferem na altura dos pacientes.

Por fim, do grupo com os dados de HbA1C, foram selecionados aqueles que possuíam concomitantemente o registro do TH (N= 17). Foi avaliada a variação da altura (em centímetros) do paciente para o alvo familiar. A partir daí, eles foram divididos em duas categorias: Y e X com valores referência de HbA1C, abaixo de 9%, e maior ou igual a 9%.

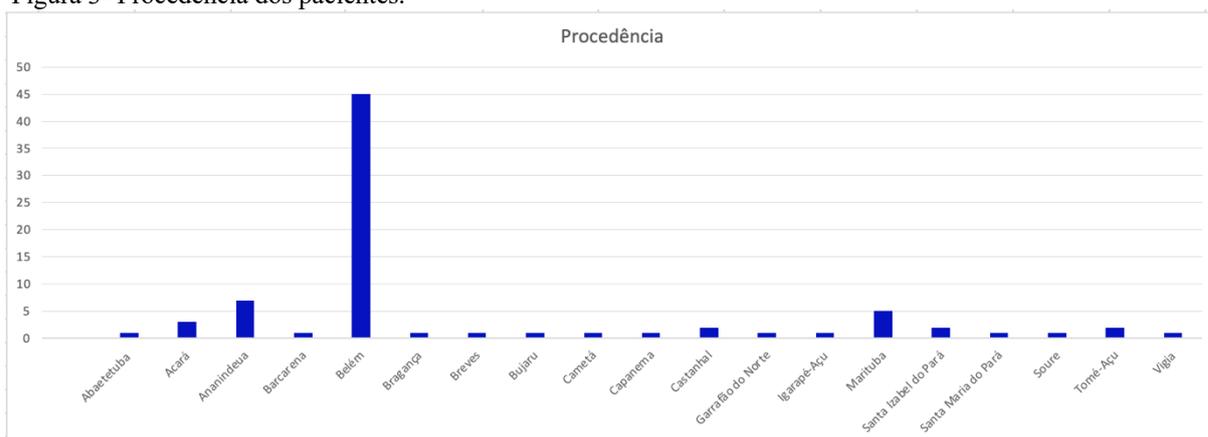
6 RESULTADOS

6.1 DADOS GERAIS

Foram revisados 123 prontuários de pacientes que vivem com DM1, dos quais 78 preenchem os critérios de elegibilidade.

A amostra foi composta por pessoas provenientes de 19 municípios do Estado do Pará (Figura 3). A maior parte reside em Belém (58%), seguido por Ananindeua (9%), Marituba (6%), Acará (4%), Castanhal (3%), Santa Izabel do Pará (3%), Tomé Açu (3%), Abaetetuba (1%), Barcarena (1%), Bragança (1%), Breves (1%), Bujaru (1%), Cametá (1%), Capanema (1%), Garrafão do Norte (1%), Igarapé-Açu (1%), Santa Maria do Pará (1%), Soure (1%) e Vigia (1%).

Figura 3- Procedência dos pacientes.



Fonte: autoral.

Dos 78 pacientes (tabela 1), 94,9% se autodeclararam pardos, 3,8% brancos e 1,3% pretos. Não houve referência às raças “amarela” e “indígena”.

Com relação à distribuição por sexo, 51,3% são do sexo feminino e 48,7% do sexo masculino. A média idade ao diagnóstico e o tempo de doença são $8,6 \pm 4,3$ anos e $15,4 \pm 10,4$ anos respectivamente.

No sexo feminino a média de peso foi 50 ± 18 kg e do IMC foi $21,8 \pm 4,5$ kg/m². Elas apresentavam $148,3 \pm 17,2$ cm como média de altura observada na última consulta (Z escore de estatura para idade $-1,13 \pm 1,19$ DP).

No sexo masculino a média de peso encontrada foi 57 ± 21 kg e do IMC $22 \pm 5,47$ kg/m². Eles apresentavam $157,9 \pm 19,1$ cm como média de altura observada na última consulta (Z escore de Estatura para idade $-1,33 \pm 1,28$ DP).

A média de hemoglobina glicada do grupo foi $10,5 \pm 2,2\%$ e de glicemia $215,1 \pm 98,5$ mg/dl.

Tabela 1 - Características dos pacientes do sexo feminino e masculino com DM1 atendidos no HUIBB.

Variáveis	Sexo Feminino (n=40)	Sexo Masculino (n=38)	Total (N=78)
Raça, n (%)			
Parda	39/40 (97,5%)	35/38 (92,1%)	74/78(94,9%)
Branca	1/40 (2,5%)	2/38 (5,3%)	3 /78 (3,8%)
Preta	0/40 (0%)	1/38 (2,6%)	1/78 (1,3%)
Indígena	0/40 (0%)	0/38 (0%)	0 / 78 (0%)
Amarela	0/40 (0%)	0/38 (0%)	0 / 78 (0%)
Idade atual (anos)	21,4 ± 10,7	26,6 ± 12	24 ± 11,6
Idade do diagnóstico (anos)	8,5 ± 3,7	8,7 ± 4,8	8,6 ± 4,3
Tempo de doença (anos)	12,9 ± 9,1	18 ± 11,14	15,4 ± 10,4
Dados antropométricos			
Peso	50 ± 18	57 ± 21	53 ± 19
IMC	21,8 ± 4,5	22 ± 5,47	21,9 ± 4,98
Última estatura aferida (cm)	148,3 ± 17,2	157,9 ± 19,1	153 ± 18,7
Z da última E/I	-1,13 ± 1,19	-1,33 ± 1,28	-1,23 ± 1,23
Dados laboratoriais			
HbA1C	10,3 ± 1,3	10,7 ± 2,4	10,5 ± 2,2
Glicemia	240,6 ± 123,5	194,8 ± 5 9,7	215,1 ± 98,5

*E/I: estatura para a idade; **DP: desvio-padrão

Fonte: autoral.

Uma vez que nem todos os 78 pacientes apresentavam altura final, esse grupo foi dividido em 2. Um com 58 participantes que já concluíram o crescimento e outro com 20 participantes que ainda não alcançaram a altura final.

6.2 PACIENTES AINDA EM FASE DE CRESCIMENTO (N= 20)

A tabela 2 mostra os achados dos pacientes que ainda não concluíram o crescimento. No total, foram avaliados 20 pacientes, sendo que 11 eram do sexo feminino e 9 do sexo masculino.

Estas crianças possuem como média de idade ao diagnóstico $4,7 \pm 2,9$ anos e de tempo de doença $5,3 \pm 2,7$ anos.

As meninas apresentam em média peso de 27 ± 10 kg, IMC $15,8 \pm 1,8$ kg/m², e mediram como média no último atendimento 127 ± 18 cm (Z escore de estatura/idade $-1,09 \pm 1,34$ DP).

Os meninos apresentam em média peso de 29 ± 12 kg, IMC $16,2 \pm 1,5$ kg/m² e altura no último atendimento 132 ± 20 cm. A média do Z escore de estatura/idade da última $-0,95 \pm 1,64$ DP).

A média de glicemia deste grupo foi 211 ± 100 mg/dl e de HbA1C $10 \pm 2\%$.

Tabela 2 – Características dos pacientes em fase de crescimento.

Variáveis	Sexo Feminino (n=11)	Sexo Masculino (n=9)	Total (N= 20)
Dado demográficos			
Idade atual (anos)	10 ± 3	10 ± 2	10 ± 3
Idade do diagnóstico (anos)	6 ± 3	4 ± 2	$4,7 \pm 2,9$
Tempo de doença (anos)	4 ± 3	7 ± 2	$5,3 \pm 2,7$
Dados antropométricos			
Peso	27 ± 10	29 ± 12	28 ± 11
IMC	$15,8 \pm 1,8$	$16,2 \pm 1,5$	$16 \pm 1,6$
Z de E/I*- última consulta	$-1,09 \pm 1,34$	$-0,95 \pm 1,64$	$-1,03 \pm 1,44$
Última estatura aferida (cm)	127 ± 18	132 ± 20	129 ± 19
Dados laboratoriais			
HbA1C média	9 ± 2	11 ± 2	10 ± 2
Glicemia	232 ± 131	188 ± 45	211 ± 100

*E/I: estatura para a idade.

Fonte: autoral

6.3 PACIENTES QUE CONCLUÍRAM O CRESCIMENTO (N= 58)

O grupo com altura final já alcançada (Tabela 3) possui distribuição igual entre o sexo feminino e masculino. A média de idade ao diagnóstico foi $9,9 \pm 3,9$ anos e do tempo de doença $18,9 \pm 9,8$ anos.

A média do peso entre as mulheres foi 59 ± 10 kg, IMC $24,1 \pm 2,8$ kg/m², e altura final $156,2$ cm $\pm 7,7$, com Z escore de estatura para idade $-1,11 \pm 1,14$ DP. Já os pacientes do sexo masculino apresentam como média de peso 66 ± 14 kg, IMC $23,9 \pm 4$ kg/m² e estatura final 166 cm $\pm 8,5$ (Z escore de estatura para idade $-1,45 \pm 1,15$ DP).

Utilizando a referência da OMS (2007), apenas 19% dos pacientes avaliados possuem Z escore de estatura final para idade ($Z \geq 0$ DP). A grande maioria se encontra entre 0 DP $> Z \geq -2$ DP (55%). Entretanto, 26% apresentaram baixa estatura ($Z < -2$ DP), sendo que 9% possuem comprometimento estatural mais importante ($Z \leq -3$ DP).

Quanto aos dados laboratoriais, a média de hemoglobina glicada foi $10,7 \pm 2,1\%$ e de glicemia $219,3 \pm 97,7\text{mg/dl}$.

Tabela 3 - Características dos pacientes com DM1 que possuem dados de estatura final acompanhados no HUIBB.

Variáveis	Sexo Feminino (n=29)	Sexo Masculino (n=29)	Total N =58
Dados demográficos			
Idade atual (anos)	$25,9 \pm 9$	$31,7 \pm 8,8$	$28,7 \pm 9,4$
Idade ao diagnóstico	$9,6 \pm 3,4$	$10,3 \pm 4,4$	$9,9 \pm 3,9$
Tempo de doença	$16,3 \pm 8,3$	$21,4 \pm 10,5$	$18,9 \pm 9,8$
Dados antropométricos			
Peso	59 ± 10	66 ± 14	61 ± 12
IMC	$24,1 \pm 2,83$	$23,8 \pm 5$	$23,9 \pm 4$
Estatura final (cm)	$156,2 \pm 7,7$	$166 \pm 8,5$	$161 \pm 9,4$
Z da estatura final/I*	$-1,11 \pm 1,14$	$-1,45 \pm 1,15$	$-1,27 \pm 1,16$
Dados laboratoriais			
N do Z escore E/I* (n /%)	29 (100%)	29 (100%)	58 (100%)
Z \geq 0DP**	7 / 29 (24%)	4 / 29 (14%)	11 / 58 (19%)
0DP > Z \geq -2DP**	15 / 29 (52%)	17 / 29 (59%)	32 / 58 (55%)
-2DP \geq Z > -3DP**	5 / 29 (17%)	5 / 29 (17%)	10 / 58 (17%)
Z \leq -3DP**	2 / 29 (7%)	3 / 29 (10%)	5 / 58 (9%)
HbA1C	$10,8 \pm 2,1$	$10,5 \pm 2,3$	$10,7 \pm 2,13$
Glicemia	$238 \pm 112,1$	$194,8 \pm 71,4$	$219,3 \pm 97,7$

*I: estatura para a idade; **DP: desvio-padrão,

Fonte: autoral

6.3.1 Análise da altura final com relação à média de hemoglobina glicada avaliadas durante a fase de crescimento (N=28)

Em 28 pacientes foi possível obter tanto os dados de estatura final, como também os valores médios de HbA1C dos 5 aos 19 anos de idade. A média de hemoglobina glicada de $10,7 \pm 2,1\%$.

A partir dos valores de média de HbA1C, estes 28 pacientes foram divididos em três grupos (A, B e C). O grupo A com valores de HbA1C $< 9,5\%$, o grupo B com HbA1C $\geq 9,5\%$ e grupo C com valores $\leq 11\%$.

Para o cálculo, foi realizado uma análise de variância entre grupos (ANOVA *one-way*) paramétrica, seguindo os critérios da normalidade da amostra ($p=0,793$). O resultado encontrado foi significativo, com $p < 0,005$ no teste de variância, cujo poder de alfa a 0,05 foi

de 0,971. Seguido disso, foi feito o teste de Tukey para comparação de múltiplas amostras, com resultado de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A e B, e grupos A e C.

Pela Tabela 4 faz-se possível verificar as médias de cada grupo, a diferença entre as médias e os valores de p .

Tabela 4 - Média da variação do Escore Z da estatura final/idade e valores de HbA1C.

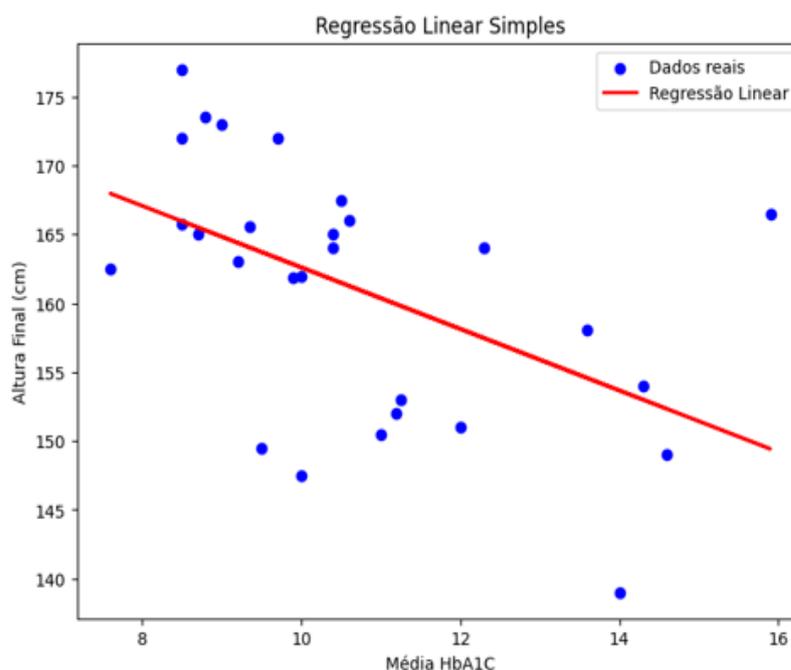
Grupos	A (N= 9) (HbA1C <9,5%)	B (N= 10) (HbA1C 9,5 - 11%)	C (N= 9) (HbA1C >11%)	p
Estatura final (cm)	168,6 ± 5,29	160,6 ± 8,42	154,07 ± 8,19	<0,05*
Z da altura final (cm)	-0,07 ± 0,421	-1,29 ± 0,954	-1,97 ± 1,148	<0,05* \perp

* $p < 0,05$ entre A versus B; \perp : $p < 0,05$ A versus C

Fonte: autoral.

Através de regressão linear foi observado que a cada 1% de elevação na hemoglobina glicada, aumenta o risco de decréscimo em 2,23cm na altura final do paciente. À medida que a HbA1C aumenta, a altura diminui. O alfa para o coeficiente da hemoglobina glicada foi significativo 0,006. E o modelo possui $R\text{-square} = 0,260$, ou seja, aproximadamente 26% da variabilidade na altura final do paciente é explicada pela HbA1C.

Figura 4 – Regressão linear correlacionando os valores de estatura final com a hemoglobina glicada média dos pacientes.



Fonte: autoral.

6.3.2 Análise da Altura Final com relação à média de Hemoglobina Glicada e ao Alvo familiar de altura (N= 17)

Para avaliar o comportamento estatural com relação à altura alvo (TH) e hemoglobina glicada do paciente, foram incluídos os indivíduos que possuíam concomitantemente os dados de: altura final, média de HbA1C e TH.

Dividiu-se os pacientes em dois grupos a partir dos valores de HbA1C: grupo A (com valores < 9%) e grupo B (com valores \geq 9%).

Para esta análise, utilizou-se o teste T de *Student* seguindo a normalidade da distribuição dos grupos. Ao avaliar as médias das variações da altura de cada paciente com relação ao seu alvo genético foi encontrado diferença estatisticamente significativa ($p=0,016$) entre os grupos.

Isso indica que o grupo B, que teve média de HbA1C \geq 9%, obteve perda estatural significativa com relação ao que era esperado de acordo com o TH quando comparado ao grupo A, que manteve média de HbA1C < 9%.

Na Tabela 5 é possível verificar os resultados da média de perda de altura alvo encontrada nos pacientes em relação aos seus valores de hemoglobina glicada.

Tabela 5 – Correlação entre a hemoglobina glicada e a diferença em centímetros entre estatura final e o alvo genético de altura nos pacientes com DM1 atendidos no HUIBB.

Grupos (HbA1c)	Varição da altura alvo (cm)	N
A (< 9%)	2,33 \pm 3,51	3
B (\geq 9%)	-3,43 \pm 3,32	14

Teste t-student $p=0,016$

Fonte: autoral.

6.3.3 Outras correlações com altura final

Não foi encontrada correlação entre a altura final e qualquer outro dado avaliado (dose total de insulina, peso, IMC, sexo e tempo de doença).

6.4 VELOCIDADE DE CRESCIMENTO

Na Figura 5 e Tabela 6 pode ser observado o Z escore de velocidade de crescimento dos pacientes com DM1 em relação à referência de Tanner e Whitehouse (1976). Percebe-se que a curva das crianças com diabetes teve grande variabilidade, alternando períodos satisfatórios de

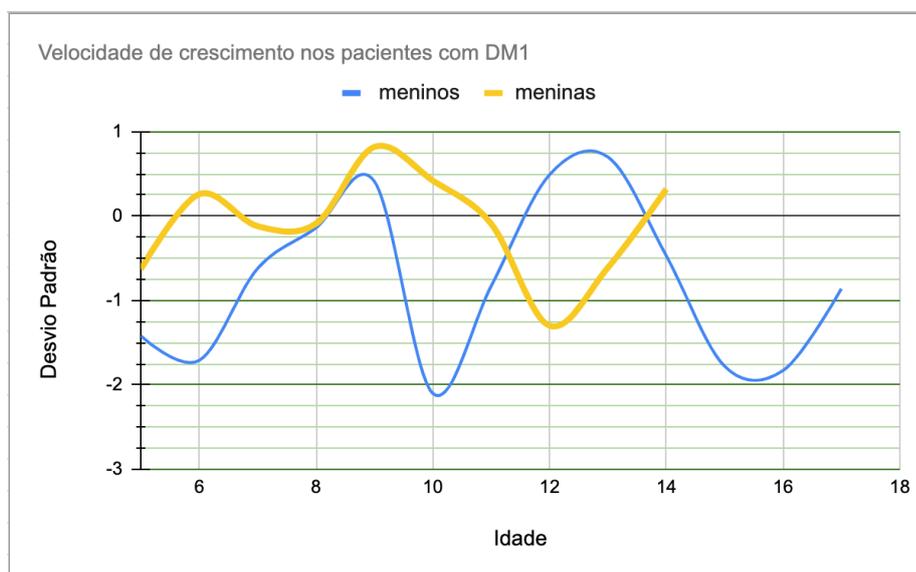
crescimento com períodos no qual houve queda mais acentuada da VC. É importante notar, que nos meninos, boa parte do período de crescimento após os 5 anos de idade teve Z escore abaixo da média.

Tabela 6 - Comparação do Z escore da velocidade de crescimento de crianças com DM1 de acordo com a referência de Tanner e Whitehouse (1976).

Idade (anos)	Meninos	Meninas
5	-1,42 ± 1,98	-0,63 ± 1,85
6	-1,71 ± 1,69	0,26 ± 1,6
7	-0,62 ± 1,39	-0,12 ± 1,26
8	-0,14 ± 1,37	-0,09 ± 1,79
9	0,41 ± 1,04	0,82 ± 1,66
10	-2,1 ± 1,09	0,42 ± 1,44
11	-0,83 ± 1,31	-0,09 ± 1,4
12	0,49 ± 1,31	-1,3 ± 0,9
13	0,7 ± 0,78	-0,61 ± 0,85
14	-0,47 ± 0,89	0,32 ± 1,04
15	-1,78 ± (--)	
16	-1,83 ± 0,22	
17	-0,86 ± 0,29	
18		

Fonte: autoral

Figura 5 - Comparação do Z velocidade de crescimento de crianças com o diagnóstico de DM1 em relação à referência de Tanner e Whitehouse (1976)



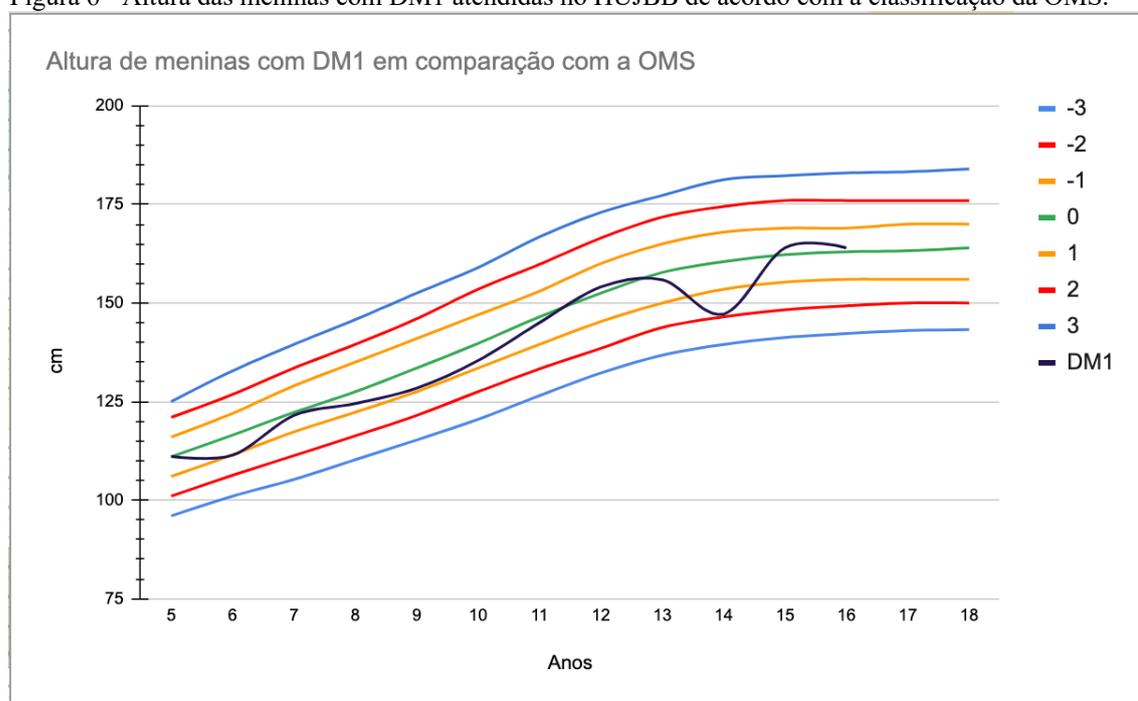
Fonte: autoral

6.5 ALTURA DOS PACIENTES COM DM1

A partir dos registros entre 5 e 19 anos, foi avaliada a média de altura para cada intervalo de 3 meses de acordo com o sexo. Após isso, o resultado obtido foi classificado seguindo a referência da OMS de 2007.

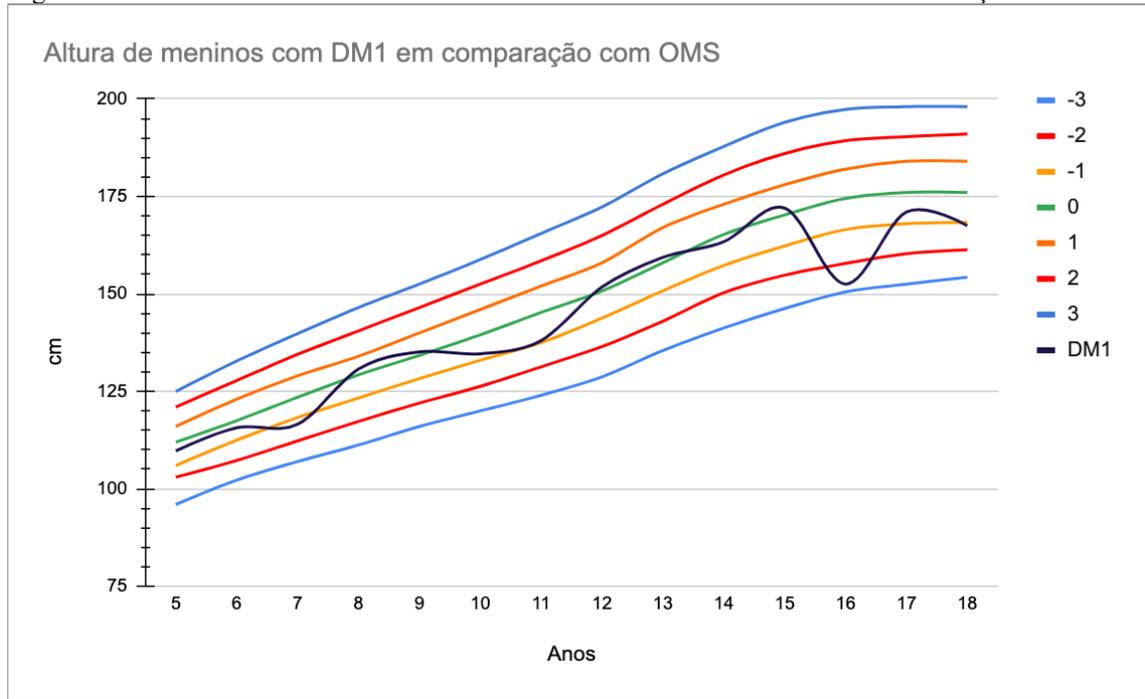
Nas Figuras 6 e 7 pode-se observar que a curva dos pacientes que vivem com diabetes difere da curva da OMS, apresentando variabilidade que culmina na estatura final abaixo da média em ambos os sexos.

Figura 6 - Altura das meninas com DM1 atendidas no HUIJBB de acordo com a classificação da OMS.



Fonte: autoral.

Figura 7 – Altura dos meninos com DM1 atendidos no HJBB de acordo com a classificação da OMS.



Fonte: autoral.

7 DISCUSSÃO

No presente estudo foi observada a associação entre a estatura final e o pior controle glicêmico, avaliado pela hemoglobina glicada. Adicionalmente, após a análise de regressão linear, percebeu-se que a cada elevação de 1% na hemoglobina glicada, aumentou o risco de decréscimo em 2,23 cm na altura final dos pacientes que vivem com DM1, sendo que aproximadamente 26% da variabilidade na altura final do paciente foi explicada pela HbA1C.

Esses achados foram corroborados por dados da literatura, pois Bonfig *et al.* (2012), ao avaliarem 1.685 pessoas com DM1, verificaram que apesar destes participantes não terem apresentado critérios para baixa estatura, ocorreu perda de altura final que se correlacionou com a HbA1C e o tempo de doença. Entretanto, o nível médio da HbA1C a partir do qual encontrou-se essa relação foi $\geq 7\%$. Em nosso estudo esse valor foi $\geq 9,5\%$ e observamos maior perda estatural. Já no estudo multicêntrico SWEET com 2.022 pacientes, desenvolvido por Svensson *et al.* (2018), houve perda na altura final com a HbA1C $> 9\%$ e naqueles com mais de 5 anos de doença, possuindo média de estatura final maior que a encontrada em nossa pesquisa.

Em paralelo, para Danne *et al.* (1997) também foi possível fazer essa correlação com valores de hemoglobina glicada maiores que 9%, e a perda estatural foi reportada em centímetros, com uma média de geral de 2,9 cm nos meninos e 2,3 cm nas meninas.

Os mecanismos que explicariam a associação entre o pior controle glicêmico e a redução no crescimento linear envolvem a deficiência de insulina, pois a insulinopenia diminui a expressão do GHR hepático, tendo influência nos eventos pós-receptor, o que leva à redução na IGF-1 e GHBP, aumento de IGFBP-1 e GH, num padrão de “resistência ao GH” (Raisingani *et al.*, 2017; Santi *et al.*, 2019). Vale ressaltar que algumas anormalidades no processo de crescimento podem persistir mesmo com a insulinização otimizada, já que a via subcutânea de administração de insulina não é capaz de restaurar completamente os níveis de insulina intraportal (Mitchell *et al.*, 2017; Van Dijik *et al.*, 2015) e a insulinização intensiva induz ao aumento progressivo no IMC, com consecutivo aumento na resistência insulínica.

No que se refere à associação entre o pior controle glicêmico e perda estatural em relação ao alvo parental, este dado, apesar de ter sido avaliado apenas em uma pequena parte da nossa amostra, sugere que a pior altura final não foi somente em relação a população geral, e reafirma os achados. Porém, difere do que foi descrito pela maioria dos autores (Bonfig *et al.*, 2012; Malheiros, 2017; Bizarri *et al.*, 2018, Brown *et al.*, 1994). Malheiros (2017) estudou 50 pacientes com DM1 que chegaram à altura do alvo familiar, com média de HbA1C era de 9,8%. Por sua vez, Brown *et al.* (1994) observaram nos seus 184 pacientes um estirão menor em

ambos os sexos, porém sem perda estatural com relação ao alvo parental, o que também foi percebido por Bizarri *et al.* (2018).

Em contrapartida, concordando com o que encontramos, Parthasarathy *et al.* (2016) ao avaliarem 160 pacientes indianos com DM1, tiveram como média uma HbA1C de 8,8% e relatam que metade da população estudada não alcançou o alvo familiar de altura, sendo que 18% deles, tinham o diagnóstico de baixa estatura ($< -2DP$) quando comparados à referência de crescimento indiana para crianças sem a doença. Aqueles diagnosticados antes dos 5anos de idade apresentaram maior perda estatural. Da mesma forma, Shaikh *et al.* (2022) obtiveram dados também preocupantes, com 50% dos meninos e 25% das meninas apresentando altura final abaixo do alvo parental. A média da HbA1C era 9,3%. No Brasil, o estudo BrazDiab (Sousa, 2018) avaliou 357 participantes de todas as regiões do país e encontrou perda estatural relacionada à duração da doença e ao pior controle glicêmico ($HbA1C \geq 7,5\%$). É provável que a explicação para isso está relacionada novamente com a insulinização. A boa insulinização proveniente de dose total de insulina relativamente alta exerceria um papel importante na otimização do crescimento destes pacientes (Bizarri *et al.*, 2018).

Em semelhança ao que foi descrito na revisão sistemática de Hovsepian *et al.* (2023), não encontramos associação entre a altura final e dose total de insulina/ sexo/ peso/ tempo de doença.

Apresentamos ainda, de forma ilustrativa na Figura 5, avaliação da velocidade de crescimento dos pacientes estudados em relação às pessoas sem diabetes. Percebe-se que a curva das crianças com DM1 teve grande variabilidade, alternando períodos de melhor crescimento com períodos no qual houve queda acentuada da VC, sendo que os meninos tiveram VC abaixo da média em boa parte do tempo que abrange a fase de crescimento linear após os 5 anos de idade. Não distante, a curva de altura destes pacientes também apresentou variabilidade quando comparada à referência da OMS (Figuras 6 e 7). É provável que os momentos em que o crescimento foi pior, com queda mais dramática da VC, estejam correlacionados a períodos de pior controle metabólico, como descrito na literatura por Ahmed *et al.* (1998) e Gunczler *et al.* (1996). Por outro lado, além desta associação, Parthasarathy *et al.* (2016) também encontrou relação com o tempo de doença.

Apesar do impacto na altura final com pior controle glicêmico, na nossa amostra, a maioria dos pacientes não apresentaram baixa estatura. Porém, apenas 19% dos pacientes estudados de ambos os sexos possuíam altura acima da média de acordo com a referência da OMS. Ou seja, 81% ficaram abaixo da média. A prevalência de baixa estatura caracterizada por $Z < -2DP$ foi de 26%, sendo que 9% dos pacientes com altura final possuem comprometimento

estatural ainda mais significativo ($Z \leq -3DP$). Este dado é alarmante pois apenas 2,3% da população avaliada pela OMS estaria abaixo de $-2DP$ (De Onis *et al.*, 2007).

A média de altura final encontrada foi de 156 cm nos pacientes do sexo feminino e 166 cm nos pacientes do sexo masculino, o que é inferior àquela descrita por Malheiros (2017) e Sousa (2018), que avaliaram brasileiros com DM1.

Em parte, como já discutido anteriormente, o controle glicêmico influenciou neste resultado, pois os pacientes deste estudo possuíam média de hemoglobina glicada subótima, segundo as metas da SBD e ADA (Montovani *et al.*, 2023; American Diabetes Association Professional Practice Committee *et al.*, 2024). Em adição, o tempo médio de duração do DM1 nos pacientes da nossa amostra foi de 15,4 anos e sabe-se que naqueles com mais de 15 anos de doença, 50% apresentarão alguma complicação (Eurobiab IDDM Complications Study Group, 1994).

Em pessoas com DM1 de início na infância, a microalbuminúria, uma complicação microvascular, tem sido frequentemente detectada durante a puberdade, com uma prevalência cumulativa de cerca de 10–25% após 5–10 anos de duração do diabetes (Gorman; Sochett; Daneman, 1999; Marcovecchio; Tossavainen; Dunger, 2010). Não avaliamos a presença de complicações microvasculares por falta de padronização nos dados, mas considerando o controle insatisfatório da população estudada e o longo tempo de evolução do diabetes, não se descarta a possibilidade da doença renal ter contribuído em algum grau para o prognóstico estatural desses pacientes.

Esta pesquisa apresenta algumas limitações, entre elas, o tamanho amostral. Todavia, é importante frisar que este é um dos poucos trabalhos que avaliou o crescimento linear nos pacientes com DM1 nesta região, e mesmo em um dos maiores estudos multicêntricos realizados no Brasil, o BrazDiab (Sousa, 2018), somando Norte e Nordeste, em relação a altura final, foram avaliados 72 participantes. Os dados dos prontuários médicos foram limitantes pela ausência de padronização de informações, como por exemplo: altura ao diagnóstico e em todas as consultas, seguimento da velocidade do crescimento, estadiamento puberal, registro do alvo familiar de todos os pacientes, investigação de complicações e avaliação de variabilidade glicêmica.

Por isso, sugere-se que novas pesquisas no PPGDIABETES apresentem um protocolo que contemple os dados demográficos, clínicos e auxológicos de modo padronizado para o atendimento de pessoas que vivem com DM1.

O presente estudo, não teve a intenção de avaliar os motivos do controle glicêmico subótimo desses pacientes, porém pesquisas futuras que contemplem esses aspectos

contribuirão para se entender a fundo quais áreas de atuação precisam ser melhoradas e como fazê-lo. Pois além do papel da genética, nutrição adequada, educação, boas condições socioeconômicas e acesso à saúde são fatores importantes que influenciam na altura final do indivíduo.

8 CONCLUSÃO

Conclui-se nesse estudo que os indivíduos com DM1 estudados apresentaram:

- a) menor altura final em relação a média da população geral da OMS, entretanto em sua maioria, não foram classificados como baixa estatura de acordo com o Z escore;
- b) associação entre a estatura final e o pior controle glicêmico avaliado pela hemoglobina glicada, em relação à população geral e também em relação ao alvo parental;
- c) cada 1% de elevação na hemoglobina glicada aumenta o risco de decréscimo em 2,23cm na altura final do paciente;
- d) não foi encontrado correlação entre altura final e peso, dose total de insulina, sexo e tempo de doença.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, M. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**, [S.l.], v. 23, n. 8, p. 1322-1340, dez. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.13443>. Acesso em: 05 jun. 2023.
- ACHARJEE, S. *et al.* Understanding type 1 diabetes: etiology and models. *Can J Diabetes*, Toronto, v. 37, n. 4, p. 269-276, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE *et al.* 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024*. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 47, n. Supplement_1, p. S111–S125, 2024. ISSN: 0149-5992. DOI: 10.2337/dc24-S006.
- AHMED, M. L. *et al.* Pubertal Growth in ID DM Is Determined by HbA1c Levels, Sex, and Bone Age. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 831–835, 1998. ISSN: 0149-5992, 1935-5548. DOI: 10.2337/diacare.21.5.831.
- AQUINO, L.A. Acompanhamento do crescimento normal. **Revista de Pediatria SOPERJ**. Rio de Janeiro. v. 12, n. 1, p. 15-20. 2011. Disponível em: http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=553. Acesso em: 06 jun. 2023.
- BHANSALI, A. *et al.* **Clinical Rounds in Endocrinology**: Pediatric Endocrinology. 1. ed. Nova Delhi: Springer, 2016. 39 p. ISBN: 978-81-322-2397-9.
- BIZZARRI, C. *et al.* Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. **Hormone Research in Paediatrics**, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 172–177, 2018. ISSN: 1663-2818, 1663-2826. DOI: 10.1159/000486698.
- BJORNSTAD, P. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**, [S.l.], v. 23, n. 8, p. 1432-1450, dez. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.13444>. Acesso em: 05 jun. 2023.
- BONFIG, W. *et al.* Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. **The Journal Of Pediatrics**, [S.l.], v. 160, n. 6, p. 900-903, jun. 2012. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.12.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.007>. Acesso em: 07 jun. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Parâmetros para avaliação nutricional. Brasília, 2021. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/vigilanciaalimentar/curvascrescimento>. Acesso em: 1 abr. 2023.
- BRISMAR, K. *et al.* Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1). **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.l.], v. 79, n. 3, p. 872-878, set. 1994. DOI:10.1210/jcem.79.3.7521354. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.3.7521354>. Acesso em: 07 jun. 2023.

BROWN, M. *et al.* Growth During Childhood and Final Height in Type 1 Diabetes. **Diabetic Medicine**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 182–187, 1994. ISSN: 07423071, 14645491. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb02017.x.

BUNCH, P. M. *et al.* Skeletal development of the hand and wrist: digital bone age companion—a suitable alternative to the Greulich and Pyle atlas for bone age assessment? **Skeletal Radiology**, [S. l.], v. 46, n. 6, p. 785–793, 2017. ISSN: 0364-2348, 1432-2161. DOI: 10.1007/s00256-017-2616-7.

CARLSEN, S. *et al.* Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes - a registry-based longitudinal study of adolescents and young adults: T1D - from adolescents to young adults. **Pediatric Diabetes**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 188–195, 2017. ISSN: 1399543X. DOI: 10.1111/pedi.12372.

CARTER-SU, C.; SCHWARTZ, J.; ARGETSINGER, L. S. Growth hormone signaling pathways. **Growth Hormone & Igf Research**, [S. l.], v. 28, p. 11-15, jun. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2015.09.002>. Acesso em: 06 jun. 2023.

CLAYTON, K. L. *et al.* Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], v. 41, n. 4, p. 517–524, 1994. ISSN: 0300-0664, 1365-2265. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02584.x.

CONSTANTINO, C. *et al.* Síndrome de Mauriac: Uma Apresentação Rara de Uma Doença Mais Comum. **Nascer e Crescer - Revista do Hospital de Crianças Maria Pia**, Lisboa, v. 19, p. 278-281, dez. 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.16/1072>. Acesso em: 13 maio 2023.

DANNE, T. *et al.* Factors Influencing Height and Weight Development in Children With Diabetes: Results of the Berlin Retinopathy Study. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 281–285, 1997. ISSN: 0149-5992, 1935-5548. DOI: 10.2337/diacare.20.3.281.

DE ONIS, M. *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, [S. l.], v. 85, n. 09, p. 660–667, 2007. ISSN: 00429686. DOI: 10.2471/BLT.07.043497.

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Avaliação do crescimento: o quê o Pediatra precisa saber (gestão 2019-2021)**. Rio de Janeiro: Departamento Científico de Endocrinologia, 2023. 19 p. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/documentos-cientificos/>. Acesso em: 07 jun. 2023.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 329, n. 14, p. 977–986, 1993. ISSN: 0028-4793, 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.

DUINKERKEN, E.; SNOEK, F. J.; WIT, M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. **Diabetic Medicine**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 555-

563, 27 dez. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.14216>. Acesso em: 02 jun. 2023.

DUNGER, D. Insulin and insulin-like growth factors in diabetes mellitus. **Archives Of Disease In Childhood**, [S.l.], v. 72, n. 6, p. 469-471, 1 jun. 1995. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.72.6.469>. Acesso em: 06 jun. 2023.

ELAMIN, A.; HUSSEIN, O.; TUVEMO, T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 252–256, 2006. ISSN: 10568727. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2005.07.001.

ELSAYED, N. A. *et al.* 6. Glycemic Targets: standards of care in diabetes - 2023. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 46, p. 97-110, 12 dez. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-s006>. Acesso em: 07 jun. 2023.

EUROBIAB IDDM COMPLICATIONS STUDY GROUP. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. **Diabetologia**, [S. l.], v. 37, n. 3, p. 278–285, 1994. ISSN: 0012-186X, 1432-0428. DOI: 10.1007/BF00398055.

FERREIRA, A. Avaliação do crescimento de crianças: a trajetória das curvas de crescimento. **Dimetra**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 3, p. 191-202. 30 nov. 2012. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/demetra/article/download/3786/3844>. Acesso em: 06 jun. 2023.

FORD-ADAMS, M. E. *et al.* Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, [S. l.], v. 20, n. 8, p. 656–660, 2003. ISSN: 0742-3071, 1464-5491. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2003.01013.x.

GLASER, N. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. **Pediatric Diabetes**, [S.l.], v. 23, n. 7, p. 835-856, 17 out. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.13406>. Acesso em: 06 jun. 2023.

GOMES, M. B. *et al.* Regional differences in clinical care among patients with type 1 diabetes in Brazil: Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 44, 2012. ISSN: 1758-5996. DOI: 10.1186/1758-5996-4-44.

GORMAN, D.; SOCHETT, E.; DANEMAN, D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. **The Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 134, n. 3, p. 333–337, 1999. ISSN: 00223476. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70459-2.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. **Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist**. 2. ed., [S.l.] : Stanford University Press,[s.d.]. 256 p. ISBN: 978-0-8047-0398-7.

HE, J. *et al.* Glycemic control is related to cognitive dysfunction in Chinese children with type 1 diabetes mellit. **Journal Of Diabetes**, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 948-957, 28 maio 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12775>. Acesso em: 02 jun. 2023.

HOVSEPIAN, S. *et al.* Final height in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Hormones**, [S. l.], 2023. ISSN: 1109-3099, 2520-

8721. DOI: 10.1007/s42000-023-00500-3. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s42000-023-00500-3>. Acesso em: 7 jan. 2024.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Conheça o Brasil - População. 2024. Disponível em: <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca.html>. Acesso em: 30 jan. 2023.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 05 jun. 2023.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas Reports - Type 1 diabetes estimates in children and adults**. Brussels, Belgium: 2022. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 05 jun. 2023.

JONES, J. I.; CLEMMONS, D. R. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: biological actions*. **Endocrine Reviews**, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 3-34, fev. 1995. DOI: 10.1210/edrv-16-1-3.

KARGES, B. *et al.* Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: HbA1c and hypoglycemia risk. **Pediatric Diabetes**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 51–58, 2017. ISSN: 1399543X. DOI: 10.1111/pedi.12348.

KARVONEN, M. *et al.* Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 1516–1526, 2000. ISSN: 0149-5992, 1935-5548. DOI: 10.2337/diacare.23.10.1516.

LAMOUNIER, R. N. *et al.* Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the hat study in Brazil. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 1-10, 21 nov. 2018. Disponível em: [Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13098-018-0379-5](https://doi.org/10.1186/s13098-018-0379-5). Acesso em: 05 jun. 2023.

LEONE, C. Curva de crescimento: para que e quando utilizar?. Nestle Nutrition Institute. [201-?]. Disponível em: <https://brazil.nestlenutrition-institute.org/publicacoes/publication-series/publicacoes/details/curvas-de-crescimento-para-que-e-como-utilizar>. Acesso em: 07 jun. 2023.

LIBMAN, I. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatric Diabetes**, [S.l.], v. 23, n. 8, p. 1160-1174, dez. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.13454>. Acesso em: 05 jun. 2023.

MAAHS, D. M. *et al.* Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. **Diabetologia**, [S. l.], v. 57, n. 8, p. 1578–1585, 2014. ISSN: 0012-186X, 1432-0428. DOI: 10.1007/s00125-014-3272-2.

MALERBI, F.; RODRIGUES, G. O desenvolvimento da criança que apresenta diabetes da infância à adolescência. [s.d.]. Disponível em: <https://diabetes.org.br/o-desenvolvimento-da-crianca-que-apresenta-diabetes-da-infancia-a-adolescencia/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

MANTOVANI, R. *et al.* Peculiaridades do tratamento da criança com DM1: diretriz oficial da sociedade brasileira de diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2023. ISBN: 978-65-5941-622-6. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/peculiaridades-do-tratamento-da-crianca-com-dm1/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

MARTINELLI JUNIOR, C. *et al.* Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.l.], v. 52, n. 5, p. 717-725, jul. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000500002>. Acesso em: 06 jun. 2023.

MARCOVECCHIO, M.; TOSSAVAINEN, P.; DUNGER, D. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. **British Medical Bulletin**, [S. l.], v. 94, n. 1, p. 145–164, 2010. ISSN: 0007-1420, 1471-8391. DOI: 10.1093/bmb/ldp053.

MAURAS, N. *et al.* Longitudinal Assessment of Neuroanatomical and Cognitive Differences in Young Children With Type 1 Diabetes: Association With Hyperglycemia. **Diabetes**, [S. l.], v. 64, n. 5, p. 1770–1779, 2015. ISSN: 0012-1797, 1939-327X. DOI: 10.2337/db14-1445.

MAURIAC, P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de las croissance chez les enfants diabetiques traits depuis plusieurs annes par l'insuline. **Gax Hebd Med Bordeaux**. [S.l.], v. 26, p. 402 -410, 1930.

MCNEILLY, A.D.; MCCRIMMON, R. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. **Diabetologia**, [S.l.], v. 61, n. 4, p. 743-750, 7 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4548-8>. Acesso em: 06 jun. 2023.

MITCHELL, D. M. Growth in patients with type 1 diabetes. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 67-72, feb. 2017. DOI:10.1097/MED.0000000000000310.

NAMBAM, B.; SCHATZ, D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. **Growth Hormone & IGF Research**, [S.l.], v. 38, p. 49-52, fev. 2018. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.12.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.12.005>. Acesso em: 06 jun. 2023.

NOVONORDISK. 100 anos de insulina. 2021. Disponível em: <https://www.novonordisk.com.br/about/100-anos-de-insulina.html>. Acesso em: 13 mai. 2023.

PAES, V. *et al.* Effect of early glyceic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5: systematic review and meta-analysis. **Pediatric Diabetes**, [S.l.], v. 20, n. 5, p. 494-509, 24 abr. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12850>. Acesso em: 05 jun. 2023.

PARTHASARATHY, L. *et al.* Longitudinal growth in children and adolescents with type 1 diabetes. **Indian Pediatrics**, [S. l.], v. 53, n. 11, p. 990–992, 2016. ISSN: 0019-6061, 0974-7559. DOI: 10.1007/s13312-016-0974-1.

PERANTIE, D. *et al.* Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. **Pediatric Diabetes**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 87–95, 2008. ISSN: 1399-543X, 1399-5448. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x.

RAISINGANI, M. *et al.* Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. **Growth Hormone & Igf Research**, [S.l.], v. 34, p. 13-21, jun. 2017. DOI:10.1016/j.ghir.2017.04.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.04.003>. Acesso em: 06 jun. 2023.

RANKE, M. B.; WIT, J. M. Growth hormone — past, present and future. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 285-300, 16 mar. 2018. DOI: 10.1038/nrendo.2018.22.

ROLLIN, G. *et al.* Utilização da insulina glargina em crianças menores de oito anos de idade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 53, n. 6, p. 721–725, 2009. ISSN: 0004-2730. DOI: 10.1590/S0004-27302009000600005.

SANTI, E. *et al* Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 16, n. 19, p. 3677, 2019. ISSN: 1660-4601. DOI: 10.3390/ijerph16193677.

SHAIKH, W. *et al.* Linear Growth and Final Height in People With Type 1 Diabetes: A Study From Karachi, Pakistan. **Cureus**, [S. l.], 2022. ISSN: 2168-8184. DOI: 10.7759/cureus.22397. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/84634-linear-growth-and-final-height-in-people-with-type-1-diabetes-a-study-from-karachi-pakistan>. Acesso em: 6 jun. 2023.

SILVA JÚNIOR, W. S. *et al.* Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-5. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/insulinoterapia-no-diabetes-mellitus-tipo-1-dm1/>. Acesso em: 9 jun. 2023.

SKYLER, J. S. *et al.* Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, [S. l.], v. 66, n. 2, p. 241–255, 2017. ISSN: 0012-1797, 1939-327X. DOI: 10.2337/db16-0806.

SOUSA, M. S. **Estatutura de indivíduos com diabetes Mellitus Tipo 1: dados de estudo multicêntrico no Brasil**. Fortaleza, 2018. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/36403>. Acesso em: 13 fev. 2024.

STEFENON, P. *et al.* Hypoglycemia symptoms and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: cross-cultural adaptation and validation of the portuguese version of three questionnaires and evaluation of its risk factors. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [S.l.], v. 12, n. 15, p. 1-8, 14 fev. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-0521-z>. Acesso em: 02 jun. 2023.

SVENSSON, J. *et al.* The influence of treatment, age at onset, and metabolic control on height in children and adolescents with type 1 diabetes—A SWEET collaborative study. **Pediatric Diabetes**, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 1441–1450, 2018. ISSN: 1399-543X, 1399-5448. DOI: 10.1111/pedi.12751. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105887/>. Acesso em: 6 jun. 2023.

TAKAHASHI, Shin-Ichiro. IGF research 2016–2018. **Growth Hormone & Igf Research**, [S.l.], v. 48-49, p. 65-69, out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.10.004>. Acesso em: 07 jun. 2023.

TANNER, J.M. *et al.* The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden Growth Study. **Annals Of Human Biology**, [S.l.], v. 3, n. 2, p. 109-126, jan. 1976. DOI: 10.1080/03014467600001231.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Archives Of Disease In Childhood**, [S.l.], v. 51, n. 3, p. 170-179, 1 mar. 1976. DOI:10.1136/adc.51.3.170. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1545912/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: british children, 1965. **Archives Of Disease In Childhood**, [S.l.], v. 41, n. 219, p. 454-471, 1 out. 1966. DOI:10.1136/adc.41.219.454. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/41/219/454>. Acesso em: 06 jun. 2023.

TERAN, E.; CHESNER, J.; RAPAPORT, R. Growth and growth hormone: an overview. **Growth Hormone & Igf Research**, [S.l.], v. 28, p. 3-5, jun. 2016. DOI: 10.1016/j.ghir.2016.02.004.

TISCH, R.; McDEVITT, H. Insulin-dependent diabetes *mellitus*. **Cell.**, Cambridge, v. 85, n. 3, p. 291-297, 1996.

VAN DEN BROECK, J.; WILLIE, D.; YOUNGER, N. The World Health Organization child growth standards: expected implications for clinical and epidemiological research. **European Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 168, n. 2, p. 247–251, 2009. ISSN: 0340-6199, 1432-1076. DOI: 10.1007/s00431-008-0796-9.

VAN DIJK, P. R. *et al.* After 6years of intraperitoneal insulin administration IGF-I concentrations in T1DM patients are at low-normal level. **Growth Hormone & IGF Research**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 316–319, 2015. ISSN: 10966374. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.08.007.

WHITE, N. H. Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes on 10-Year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and Adolescents. **Diabetes**, [S. l.], v. 59, n. 5, p. 1244–1253, 2010. ISSN: 0012-1797, 1939-327X. DOI: 10.2337/db09-1216.

WHITE, N.H. *et al.* Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **The Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 139, n. 6, p. 804–812, 2001. ISSN: 00223476. DOI: 10.1067/mpd.2001.118887.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. [s.d.]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>. Acesso em: 28 nov. 2023.

WRITING TEAM FOR THE 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**, [S. l.], v. 39, n. 5, p. 686–693, 2016. ISSN: 0149-5992, 1935-5548. DOI: 10.2337/dc15-1990.

WRITING TEAM FOR THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. **JAMA**, [S. l.], v. 290, n. 16, p. 2159, 2003. ISSN: 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.290.16.2159.

YAKAR, S. *et al.* Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 110, n. 6, p. 771-781, 15 set. 2002. DOI:10.1172/jci0215463. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/15463>. Acesso em: 07 jun. 2023.