

NAIARA VIUDES GARCIA MARTINS NÓBREGA

**AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA AQUISIÇÃO DA MASSA ÓSSEA DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1:
SEGUIMENTO DE OITO ANOS**

Brasília – DF, 2024.

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

NAIARA VIUDES GARCIA MARTINS NÓBREGA

**AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA AQUISIÇÃO DA MASSA ÓSSEA DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1:
SEGUIMENTO DE OITO ANOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro

Brasília – DF, 2024.

NAIARA VIUDES GARCIA MARTINS NÓBREGA

**AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA AQUISIÇÃO DA MASSA ÓSSEA DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1:
SEGUIMENTO DE OITO ANOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A candidata foi considerada APROVADA em 29 de janeiro de 2024.

Banca Examinadora

- 1- Luiz Claudio Gonçalves de Castro (*Presidente*)
Área da Medicina da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

- 2- Luciana Pinto Valadares (*Examinador Externo à UnB*)
Setor de Endocrinologia
Rede SARA H de Hospitais

- 3- Neysa Aparecida Tinoco Regattieri (*Examinador Externo ao PPGCS-FS-UnB*)
Área de Clínica Médica
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

- 4- Angélica Amorin Amato (*Membro Suplente*)
Departamento de Farmácia
Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Nóbrega, Naiara Viudes Garcia Martins

Avaliação longitudinal da aquisição da massa óssea de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1: seguimento de oito anos

.Brasília, 2024.

97p.:il.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro

1. Diabetes mellitus tipo 1
2. Massa Óssea
3. Pediatria
4. Densitometria óssea
5. Seguimento longitudinal

Dedico esse trabalho a minha família:

Ao meu esposo, Mário, que me possibilitou realizar dois grandes sonhos: a maternidade e a pesquisa científica. Sem seu apoio diário em tudo, nada disso se concretizaria.

Aos meus filhos, Maria e João, dedico cada etapa desse trabalho, pois ele nasceu e cresceu junto com vocês. Mesmo em alguns momentos de ausência, à vocês toda minha dedicação e todo o meu amor.

À Nossa Senhora, entrego com louvor a execução desse trabalho, pois em ti, mãe, busquei diariamente resiliência, mansidão e perseverança.

À Deus Pai Todo Poderoso, que tudo permite conforme Sua vontade

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Elenice, e ao meu pai, Roberto,
por terem me ensinado que o estudo é o maior bem,
que a humildade é a melhor característica
e que o amor é o base para tudo.

Ao meu irmão, Michell,
por compartilhar comigo a vida e ser pilar em minha história.

À minha sogra, Isabela,
por me apoiar e sempre ser disponível, principalmente
nos momentos em que mais precisei.

À Dra Fernanda Lopes, Doc,
mentora e executora do trabalho original,
por ter confiado a mim a continuação dessa obra,
por ter sido mais que uma chefe.. Uma amiga, uma referência na vida pessoal
e profissional, sempre me aconselhando, me orientando, me incentivando a
seguir em frente e a ser cada dia melhor.

À Dra Renata Santarém,
por ainda na faculdade ter me mostrado a beleza da Endocrinologia Pediátrica
e, mesmo sem saber, ser a responsável por essa minha escolha.
Meu respeito, minha admiração e minha eterna amizade.

Às minhas queridas fofinhas Délia e Laís,
por terem compartilhado comigo a trajetória da residência,
por terem se tornado minha segunda família,
por termos criado um ambiente não só de estudo e de aprendizado,
mas de respeito, de afeto, de amor
que se estenderá por todas as nossas vidas

*Às minhas colegas do HCB,
em especial Dra Ana Cristina Bezerra e Dra Karine Santielle,
pela confiança e pela acolhida no HCB sempre me apoiando e me
incentivando para a realização desse projeto;
pelos conselhos que vão além da vida acadêmica.*

*Aos pacientes,
que aceitaram e compreenderam que por meio da pesquisa clínica é
possível mudar trajetórias;
por confiarem seu tempo, suas condições clínicas à nossa equipe.
O meu muito obrigada.*

*Ao Dr Luiz Claudio, meu orientador,
por ser o ser humano mais humano que conheço,
por ser o médico mais ético;
por ser um professor empenhado e dedicado em tudo o que faz;
por ser minha referência na vida acadêmica;
por ser simplesmente um verdadeiro Mestre.*

“Admite-se geralmente que toda arte e toda investigação, assim como toda ação e toda escolha, têm em mira um bem qualquer; e por isso foi dito, com muito acerto, que o bem é aquilo a que todas as coisas tendem.”

Aristóteles

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus (DM) é uma das mais relevantes doenças crônicas não transmissíveis em âmbito mundial, com grande impacto na saúde física, mental e social do indivíduo e gerador de constante demanda sobre o sistema de saúde. Na faixa etária pediátrica, o DM tipo 1 (DM1) é a forma mais prevalente. Associado ao fato de os indivíduos com diabetes apresentarem risco aumentado de complicações micro e macrovasculares ao longo da vida, o DM1 também está associado a graves implicações negativas sobre a saúde óssea do paciente. Atualmente, ainda são poucos os estudos que investigam os desfechos do DM1 sobre a aquisição de massa óssea de crianças e adolescentes.

Objetivo: Estudar e descrever o perfil de aquisição de massa óssea, e as variáveis clínicas a ele relacionadas, em crianças e em adolescentes com DM1 em um período de oito anos, por meio da análise da densidade mineral óssea (DMO) de coluna lombar e de corpo total obtida por densitometria óssea (DXA).

Métodos: Estudo longitudinal, retrospectivo, com avaliação da DMO obtida por DXA de um mesmo grupo de crianças e adolescentes com DM1, em dois momentos, separados por um período de 8 anos, em 2009 (T1) e 2017 (T2), acompanhados na Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Foram analisadas as variáveis clínicas peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), média da hemoglobina glicada (A1c), perfil de ingestão de alimentos fontes de cálcio, prática de atividade física e número de fraturas desse grupo de pacientes nos momentos T1 e T2. Os participantes realizaram DXA em T1 e T2. A massa óssea desse grupo foi estudada em termos de Z-escore da DMO de coluna lombar L1-L4 (Z L1-L4) e de corpo total menos cabeça (Z CT). Em T2, os pacientes foram categorizados em dois grupos, de acordo com o tempo de DM1: Grupo A, com menos de 10 anos de DM1, e grupo B, com mais de 10 anos de DM1. Correlacionou-se as variáveis clínicas dos pacientes com o tempo de DM1, com a evolução clínica e com os achados densitométricos. Os dados de DMO de L1-L4 e CT foram correlacionados com o padrão de aquisição de massa óssea dos pacientes ao longo do período de estudo.

Resultados: A coorte de estudo constou de 21 paciente (13 do sexo feminino), mediana de idade na primeira avaliação 7,1 anos (primeiro quartil Q₁: 3,6; terceiro quartil Q₃: 9,1) e na segunda avaliação, 18,5 anos (Q₁: 15,8; Q₃: 20). A mediana de tempo de DM1 em T2 foi de 10,5 anos (Q₁: 9,4; Q₃: 13,5). O Grupo A (n = 9, 7 femininos) apresentou mediana de idade 16,5 anos (Q₁: 14,5; Q₃: 18,6) em T2, Z-escore de estatura (Ze) $-0,29 \pm 0,73$ desvios-padrão (DP), Z-escore de IMC (ZIMC) $0,92 \pm 0,54$ DP e média de A1c $8,5 \pm 1,6$ %. O Grupo B (n = 12, 6 femininos) apresentava em T2, mediana de idade 19,25 anos (Q₁: 17,25; Q₃: 21,3), Ze $-0,28 \pm$

1,28 DP, ZIMC $-0,08 \pm 0,77$ DP e média de A1c $9,2 \pm 1,9$ %. Para o grupo total, houve redução no Ze ao longo do período, no sexo masculino de $1,07 \pm 1,4$ para $0,01 \pm 1,4$ DP ($p = 0,011$). Não se observou diferença no ZIMC e na média de A1c nos momentos T1 e T2, para o grupo total ou categorizado por sexo. Não houve diferença no perfil de ingestão de alimentos fontes de cálcio e de prática de atividade física entre os momentos T1 e T2 do grupo estudado. Entre os dois momentos do estudo, a variação (delta) do Z CT do grupo total foi de $0,21 \pm 0,89$ e o de Z L1-L4 $-0,39 \pm 0,78$ DP com diferença significativa ao se comparar o comportamento nesses sítios ($p = 0,0125$). Houve forte correlação entre Z L1-L4 nos momentos T1 e T2 ($r = 0,75$; $p = 0,0008$), assim como de Z CT ($r = 0,661$, $p = 0,0011$) para o grupo total quando o grupo foi categorizado pelo sexo. Quinze pacientes apresentaram diminuição do Z L1-L4 e sete pacientes do Z CT, entre T1 e T2. Os pacientes que diminuíram mais de 1 DP na DMO entre T1 e T2 apresentaram risco relativo de fraturas 4,25 vezes maior que os demais participantes. Cinco pacientes apresentaram fraturas não vertebrais de alta energia entre T1 e T2 (4 do sexo masculino). Os pacientes que sofreram fraturas apresentaram, em T2, menor Z L1-L4 ($p = 0,0447$), delta (entre T1 e T2) de Z L1-L4 ($p = 0,012$), Z CT ($p = 0,034$) e delta de Z CT ($p = 0,0005$). No grupo total, obteve-se uma correlação negativa moderada, em T2, entre a média da A1c e o Z L1-L4 ($r = -0,504$; $p = 0,023$). Em relação aos grupos A e B não houve diferença nas médias de Z L1-L4 e Z CT ($p = 0,672$ e $p = 0,924$, respectivamente), assim como nos deltas de Z L1-L4 e de Z CT ($p = 0,735$ e $p = 0,80$, respectivamente). Nenhum paciente apresentou osteoporose clínica.

Conclusão: Nesta coorte de crianças adolescentes e adultos jovens com DM1 apesar de não haver diferença nas características antropométricas, identificou-se queda do Ze nos pacientes do sexo masculino entre T1 e T2. Apesar de não ter sido observada mudanças na DMO de L1-L4 e CT no intervalo de oito anos, no grupo geral quando categorizado por sexo e avaliado pelo tempo de DM1, houve um comportamento menos favorável de aquisição de DMO de L1-L4 em relação à DMO de CT entre os momentos T1 e T2 e correlação fortemente positiva entre os valores de DMO de coluna lombar nos momentos T1 e T2, assim como para a DMO de corpo total quando categorizado pelo sexo. A presença de fraturas não vertebrais de alta energia nesse grupo de pacientes foi associada a valores significativamente menores da DMO de L1-L4 e CT, assim como maior queda no valor médio da DMO desses sítios entre T1 e T2, sendo o risco relativo de fraturas de 4,25 em relação aos demais indivíduos. Verificou-se correlação negativa moderada entre A1c e a DMO de coluna lombar para os pacientes da coorte em T2.

Palavras chaves: diabetes mellitus tipo 1, massa óssea, densidade mineral óssea, antropometria, pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is one of the most relevant chronic non-communicable diseases worldwide, with a major impact on the individual's physical, mental and social health and generating constant demand on the health system. In the pediatric group, type 1 DM (DM1) is the most prevalent form. Associated with the fact that individuals with diabetes have an increased risk of micro and macrovascular complications throughout their lives, DM1 is also associated with serious negative implications for the patient's bone health. Currently, there are still few studies investigating the outcomes of DM1 on the acquisition of bone mass in children and adolescents.

Objective: Study and describe the profile of bone mass accrual, and the clinical variables related to it, in children and adolescents with DM1 over a period of eight years, through the analysis of bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and total body image obtained by bone densitometry (DXA).

Methods: Longitudinal, retrospective study, with assessment of BMD obtained by DXA of the same group of children and adolescents with DM1, in two moments, separated by a period of 8 years, in 2009 (T1) and 2017 (T2), followed in Secretaria de Saúde do Distrito Federal. The clinical variables weight, height, body mass index (BMI), mean glycosylated hemoglobin (A1c), intake calcium, practice of physical activity and number of fractures of this group of patients at moments T1 and T2. Participants underwent DXA at T1 and T2. The bone mass of this group was studied in terms of BMD Z-score of the lumbar spine L1-L4 (Z L1-L4) and total body less head (Z CT). At T2, patients were categorized into two groups, according to the duration of DM1: Group A, with less than 10 years of DM1, and group B, with more than 10 years of DM1. The patients' clinical variables were correlated with the duration of DM1, clinical evolution and densitometric findings. L1-L4 BMD and CT data were correlated with the patients' pattern of bone mass acquisition throughout the study period.

Results: The cohort consisted of 21 patients (13 female), median age at the first assessment 7.1 years (first quartile Q₁: 3.6; third quartile Q₃: 9.1) and at the second assessment, 18.5 years (Q₁: 15.8; Q₃: 20). The median duration of DM1 at T2 was 10.5 years (Q₁: 9.4; Q₃: 13.5). Group A (n = 9, 7 females) had a median age of 16.5 years (Q₁: 14.5; Q₃: 18.6) at T2, height Z-score (Z_e) -0.29 ± 0.73 standard deviations (SD), BMI Z-score (Z_{BMI}) 0.92 ± 0.54 SD and mean A1c $8.5 \pm 1.6\%$. Group B (n = 12, 6 females) had a median age of 19.25 years at T2 (Q₁: 17.25; Q₃: 21.3), Z_e -0.28 ± 1.28 SD, Z_{BMI} -0.08 ± 0.77 SD and mean A1c $9.2 \pm 1.9\%$. For the total group, there was a reduction in Z_e over the period, in males from 1.07 ± 1.4 to 0.01 ± 1.4 SD ($p = 0.011$). There was no difference in Z_{BMI} and mean A1c at T1 and T2, for the total group

or categorized by sex. There was no difference in the intake of calcium and practice of physical activity between moments T1 and T2 of the studied group. Between the two moments of the study, the variation (delta) of the Z CT of the total group was 0.21 ± 0.89 and that of Z L1-L4 -0.39 ± 0.78 SD with a significant difference when comparing the behavior in these sites ($p = 0.0125$). There was a strong correlation between Z L1-L4 at moments T1 and T2 ($r = 0.75$; $p = 0.0008$), as well as Z CT ($r = 0.661$, $p = 0.0011$) for the total group when the group was categorized by sex. Fifteen patients showed a decrease in Z L1-L4 and seven patients in Z CT, between T1 and T2. Patients who decreased more than 1 SD in BMD between T1 and T2 had a relative risk of fractures 4.25 times higher than the other participants. Five patients had high-energy nonvertebral fractures between T1 and T2 (4 males). Patients who suffered fractures presented, at T2, lower Z L1-L4 ($p = 0.0447$), delta (between T1 and T2) of Z L1-L4 ($p = 0.012$), Z CT ($p = 0.034$) and delta of Z CT ($p = 0.0005$). In the total group, a moderate negative correlation was obtained, at T2, between the mean A1c and Z L1-L4 ($r = -0.504$; $p = 0.023$). In relation to groups A and B, there was no difference in the means of Z L1-L4 and Z CT ($p = 0.672$ and $p = 0.924$, respectively), as well as in the deltas of Z L1-L4 and Z CT ($p = 0.735$ and $p = 0.80$, respectively). No patient presented clinical osteoporosis.

Conclusion: In this cohort of adolescent children and young adults with DM1, despite no difference in anthropometric characteristics, a drop in Ze was identified in male patients between T1 and T2. Although no changes were observed in BMD of L1-L4 and CT in the eight-year interval, in the general group, when categorized by sex and evaluated by the duration of DM1, there was a less favorable behavior of acquisition of BMD of L1-L4 in relation to CT BMD between moments T1 and T2. Strongly positive correlation between lumbar spine BMD values at T1 and T2, as well as for total body BMD when categorized by sex. The presence of high-energy non-vertebral fractures in this group of patients was associated with significantly lower BMD values at L1-L4 and CT, as well as a greater drop in the mean BMD value at these sites between T1 and T2, with the relative risk of fractures of 4.25 in relation to other individuals. There was a moderate negative correlation between A1c and lumbar spine BMD for patients in the T2 cohort.

Key words: type 1 diabetes mellitus, bone mass accrual, bone densitometry, anthropometry, pediatrics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração	Página
Figura 1 - Variação nas taxas de incidência do DM1, de acordo com a idade de início e região geográfica.....	5
Figura 2 - Incidência do DM1 em crianças menores de 19 anos de idade na América do Sul.....	6
Figura 3 - Exemplo de padrão de aquisição de massa óssea em uma população norte-americana.....	9
Figura 4 - Esquema das interações celulares no mecanismo de remodelamento ósseo.....	12
Figura 5 - Projeção em um plano de duas vértebras com a mesma densidade volumétrica (em g/cm ³) mas com tamanhos diferentes.....	15
Figura 6 - Z-escore do conteúdo mineral ósseo da coluna ajustado pela idade, pela estatura por idade, pelo índice de massa corporal por idade e pelo Z-escore de estatura por idade.....	16
Figura 7 - Potenciais mecanismos envolvidos da doença óssea de pacientes com DM1.....	18
Figura 8. Laudos de densitometrias no momento T2 de dois pacientes do estudo....	29

LISTA DE QUADROS

Quadro	Página
Quadro 1. Interpretação da densitometria óssea, conforme orientação da ISCD....	14
Quadro 2. Dados extraídos dos prontuários dos pacientes do estudo.....	26
Quadro 3 - Características clínicas do paciente 21	39

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
Tabela 1 - Dados clínicos da coorte estudada nos momentos T1 e T2	32
Tabela 2 - Dados clínicos da coorte estudada, agrupados de acordo com o sexo do paciente	33
Tabela 3 - Comparação de hábitos de vida dos pacientes entre os momentos T1 e T2	34
Tabela 4 - Dados clínicos dos grupos A e B da coorte de pacientes estudados no momento T2	34
Tabela 5 - Distribuição dos participantes dos grupos A e B pelo sexo e em cada momento de avaliação	35
Tabela 6 - Z-escore da densidade mineral óssea dos pacientes nos tempos T1 e T2	36
Tabela 7 - Distribuição dos participantes quanto ao aumento ou a diminuição Z-DMO entre T1 e T2	38
Tabela 8 - Características clínicas dos pacientes categorizados pela diminuição do Z-DMO	38
Tabela 9 - Características clínicas e densitométricas dos pacientes categorizados pela presença de fratura	39
Tabela 10 - Correlações entre o Z da densidade mineral óssea em T1 e T2.....	40
Tabela 11 - Variáveis clínicas e densitométricas dos grupos A e B	41
Tabela 12 - Correlação entre A1c e Z-DMO para a coorte de estudo no momento T2 ..	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico	Página
Gráfico 1 - Evolução do Z-escore da DMO de cada participante, entre os momentos T1 e T2	37
Gráfico 2. Correlação entre Z-DMO da coluna lombar e corpo total nos tempos T1 e T2	40
Gráfico 3 - Correlação de <i>Pearson</i> entre A1c e Z-escore de coluna lombar dos pacientes da coorte	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aBMD	Densidade mineral óssea areal
A1c	Hemoglobina glicada
AGEs	Produtos de glicosilação avançada (<i>Advanced glycation end-products</i>)
CMO	Conteúdo mineral ósseo
CT	Corpo total
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Absorpciometria por dupla emissão de raios-X (<i>Dual-energy X-ray</i>)
E	Estatura
FOXO	<i>Forkhead box-O</i>
GH	Hormônio de Crescimento (<i>Growth hormone</i>)
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina (<i>Insulin Growth Factor 1</i>)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
L1-L4	Coluna lombar de L1 a L4
OPG	Osteoprotegerina
P	Peso
PTH	Paratormônio
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear <i>kappa</i> β
SES – DF	Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF β 1	Fator de crescimento transformante beta 1
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α (<i>tumor necrosis factor α</i>)
TNFR	Receptor do fator de necrose tumoral
vBMD	Densidade mineral óssea volumétrica
Ze	Z-escore de estatura
ZIMC	Z-escore de índice de massa corporal

Zp

Z-escore de peso

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ETIOPATOGENIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1	2
1.2 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO BRASIL E NO MUNDO	4
1.3 METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL	8
1.3.1 Fisiologia da aquisição de massa óssea	8
1.3.2 Componentes da massa óssea	10
1.3.3 Remodelação óssea	11
1.3.4 Microarquitetura óssea	12
1.4 AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA EM PEDIATRIA	13
1.4.1 A massa óssea em pacientes com DM1	16
1.5 HIPÓTESE DO ESTUDO	19
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 GERAL	21
3.2 ESPECÍFICOS	21
4 MÉTODOS	22
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS	22
4.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO	22
4.2.1 Convite aos participantes e locais do estudo	25
4.3 METODOLOGIA	25
4.3.1 Avaliação clínica	26
4.3.2 Avaliação da A1c	27
4.3.3 Avaliação de fraturas ósseas	28
4.3.4. Avaliação da densidade mineral óssea	28
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31

5 RESULTADOS	32
5.1 RESULTADOS ENVOLVENDO OS DADOS CLÍNICOS	32
5.2 RESULTADOS ENVOLVENDO A AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA	35
6 DISCUSSÃO	43
6.1 ASPECTOS CLÍNICOS	43
6.1.1 Antropometria	43
6.1.2 Avaliação da A1c	44
6.1.3 Hábitos de vida	45
6.2 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E SUAS CORRELAÇÕES	46
6.2.1 Densidade mineral óssea	46
6.2.2 Densitometria óssea e perfil glicêmico	47
6.2.3 Densidade mineral óssea e fraturas	49
6.2.4 Densidade mineral óssea e o tempo de diagnóstico de DM	51
7 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56
ANEXOS	65
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	65
ANEXO 2 – TERMO DE CORTESIA DE DENSITOMETRIA ÓSSEA	69
ANEXO 3 – PLANILHA DE DADOS DO ESTUDO T2 DO PROGRAMA <i>SPSS PACKAGE VERSION® 17.0</i>	70
APÊNDICES	73
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	73
APÊNDICE B- TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	74
APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS	76

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das mais relevantes doenças crônicas não transmissíveis em âmbito mundial, tanto pela magnitude de seu impacto na saúde física, mental e social do indivíduo como pela demanda constantemente gerada sobre as políticas do sistema de saúde pública e da medicina complementar (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2021). Trata-se de uma condição grave, progressiva e crônica com repercussões na saúde global e na qualidade de vida do indivíduo e de toda a sociedade (*SAEEDI et al*, 2019). Esses fatos suscitam um conjunto de atenções integradas, priorizadas e especializadas por instâncias que atuam em diferentes níveis da sociedade, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização Panamericana de Saúde (OPAS), gestores de saúde pública de alcance municipal a federal, a comunidade científica e os diversos profissionais das áreas da saúde. Todas essas esferas desempenham uma série de competências, intra e intersetoriais, sobre a prevenção e tratamento do paciente com DM, nas quais se reúne abordagens individuais e populacionais (*SUN et al*, 2022).

O DM é entendido como um complexo grupo de condições que cursam com distúrbios metabólicos sistêmicos secundários a defeitos na síntese e na secreção de insulina por comprometimento da atividade das células beta (β) pancreáticas e/ou à hiporesponsividade à ação da insulina em tecidos periféricos (*AMERICAN DIABETES ASSOCIATION*, 2024). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese e manutenção do DM desencadeiam distúrbios não apenas no metabolismo dos carboidratos, mas interferem também no metabolismo de proteínas e de lipídeos acometendo vários tecidos, órgãos e sistemas (*LIBMAN et al*, 2022; *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION*, 2024).

O DM é classificado em DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional, DM monogênico e em outros tipos de DM secundários a outras endocrinopatias, a síndromes genéticas, ao uso de fármacos, a procedimentos cirúrgicos ou a acidentes, os quais variam em sua fisiopatogenia, apresentação clínica, evolução, manejo terapêutico e progressão (*AMERICAN DIABETES ASSOCIATION*, 2024; *LIBMAN et al*, 2022; *SKYLER et al*, 2017).

Apesar de todos os tipos de DM poderem ocorrer em crianças e adolescentes, o DM1 é o mais prevalente nessa faixa etária, com taxas de incidência e prevalência bastante diferentes entre as populações mundiais (*GREGORY et al*, 2022; *TUOMILEHTO et al*, 2020; *INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION*, 2015). Dados de 2021 estimam que no mundo o DM1 atinja cerca de 1,5 milhões de crianças e adolescentes até 20 anos de idade (*GREGORY*

et al, 2022), com média de aumento anual na taxa de 2 a 4%, mas com enormes diferenças nesses valores entre as populações (TUOMILEHTO *et al*, 2020; MAEYER-DAVIS *et al*, 2017; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

Mesmo com os recentes avanços no conhecimento sobre a fisiopatologia do DM1, maior facilidade de acesso às intervenções terapêuticas e maior difusão de uso de novas tecnologias na assistência ao paciente com DM1, a doença ainda apresenta uma importante carga sobre a saúde global do paciente (EDWARDS *et al*, 2023). O DM1 está associado a um risco aumentado do paciente em desenvolver uma série de complicações a médio e a longo prazo decorrentes, principalmente, de danos sobre pequenos e grandes vasos sanguíneos em diversos tecidos e órgãos, como rins, olhos, tecido nervoso, coração, cérebro e osso, algumas das quais já podem se instalar na faixa pediátrica (JAMES *et al*, 2014; SKYLER *et al*, 2017; DIMEGLIO *et al*, 2018).

1.1 ETIOPATOGENIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

Os detalhes dos mecanismos etiopatogênicos envolvidos na gênese e progressão do DM1 ainda não são completamente conhecidos. Sabe-se que ocorre uma destruição progressiva das células β pancreáticas das ilhotas de Langerhans, que pode ser idiopática ou autoimune, com perda gradual da sua função, resultando em insulinopenia e necessidade permanente do uso de insulina para a sobrevivência (REGNELL *et al*, 2017; THOMPSON *et al*, 2023).

O padrão de herança do DM1 não é bem definido (INSEL *et al*, 2015; LERNMARK A, POCIOT, 2016; LERNMARRAK, REGNELL, 2013). Um dos primeiros estudos a investigar a complexidade das influências genéticas e ambientais em sua gênese foi realizado por HYTTINEN *et al* (2003), na Finlândia, país com a maior incidência de DM1 no mundo. Os autores analisaram a história de 22.650 pares de gêmeos, dos quais 228 desenvolveram DM1 e observaram uma taxa de concordância de 42,8% entre gêmeos monozigóticos e 7,4% entre os dizigóticos, com maior concordância quanto mais jovem o primeiro gêmeo havia desenvolvido DM1. Um outro estudo populacional finlandês mostrou que 10,4% dos indivíduos diabéticos apresentam história familiar de DM1 (TURTINEN *et al*, 2019), em consonância com a taxa de recorrência familiar descrita em outros estudos, variando entre 9 e 12% (HEMMINKI *et al*, 2009). Os estudos também reforçam o dado de que o risco de um indivíduo desenvolver DM1

está associado ao sexo do genitor afetado, sendo o risco mais de duas vezes maior caso o pai tenha DM1, com o risco de 1:15 da criança apresentar diabetes se o pai for afetado, de 1:40, caso a mãe tenha DM1 e de 1:4 caso ambos tenham DM1 (STENE, NORRIS, REWERS, 2023).

A susceptibilidade genética ao DM1 parece estar vinculada a cerca de 60 *loci* gênicos diferentes, sendo que mais da metade do risco genético familiar está associado a genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), localizado no cromossomo 6 (*locus 6p21*) e a outros genes não-HLA (REGNEL, LERNMARK, 2017). Os três *loci* que parecem conferir risco aumentado para o aparecimento de DM1 são o *HLA-DR*, o *HLA-DQ* e o *HLA-DP*, sendo os principais haplótipos na população caucasiana o *HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01*, presentes em 34% dos indivíduos e o *HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:0* com risco de 5% de incidência de diabetes em indivíduos menores de 15 anos de idade (REGNELL, LERNMARK, 2017; NGUYEN *et al*, 2013). O polimorfismo dos genes não-HLA parecem interferir no risco de doença apenas naqueles sujeitos que já apresentam uma predisposição a determinados haplótipos. Esses genes não-HLA estão relacionados à regulação do sistema imunológico e à funcionalidade das células β -pancreáticas (REGNELL, LERNMARK, 2017). Dentre os genes não-HLA, os mais descritos associados a um risco aumentado de DM1 são o *PTPN22*, *INS* e *CTLA4* (REGNEL, LERNMARK, 2017; LERNMARK, POCIOT, 2016).

A interação entre os genes HLA com seus haplótipos específicos e os genes não-HLA é determinante para o surgimento dos primeiros sinais de autoimunidade com a presença de marcadores sorológicos caracterizando a autoimunidade do DM1 (REGNELL, LERNMARK, 2017). Os auto anticorpos descritos no DM1 são os anticorpos anti-insulina (IAA), anti-ilhota pancreática (ICA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti GAD65), anti tirosino fosfatase (IA2) e o antitransportador específico do Zinco da célula- β 8 (ZnT8) (SØRGJERD, 2019). A detecção dos auto anticorpos classifica a doença em DM1 tipo A e a não detecção classificará o quadro clínico com DM1 tipo B (RODACKI *et al*, 2023; REGNELL, LERNMARK, 2017). Em geral, os primeiros anticorpos detectados são o IAA, associado ao haplótipo *HLA-DR-DQ*, e ao anti GAD65, associado ao *HLA-DR3-DQ2*, podendo inclusive serem diagnosticados ao mesmo tempo (LERNMARK, POCIOT, 2016). Cerca de 80% das crianças que apresentam múltiplos auto anticorpos contra as células β pancreáticas vão desenvolver sintomas do diabetes evoluindo com necessidade de insulino terapia dentro de 15 anos após o início da autoimunidade, ao passo que a minoria dos pacientes que apresentam apenas um auto anticorpo desenvolverá a doença (KUUSELA *et al*, 2020).

A pesquisa sobre o peso da contribuição de potenciais fatores ambientais envolvidos na patogênese do DM1 ainda é um desafio. Apesar de vários agentes estarem em estudo e apontados como potenciais deflagradores da doença em indivíduos geneticamente predispostos, como vírus, componentes da dieta, deficiência de vitamina D, desreguladores hormonais dispersos no ambiente, vacinas e hábitos de vida, os dados são inconclusivos e muitas vezes não reprodutíveis entre os trabalhos (BUTALIA *et al*, 2020; PASCHOU *et al*, 2018). As infecções virais são os gatilhos mais estudados, sendo os enterovírus, o vírus da rubéola e o *coxsackie* vírus os mais descritos, entretanto com baixa reprodutibilidade entre os estudos científicos e uma linha de tempo entre a infecção viral e a manifestação da doença pouco clara (RODRIGUES-CALVO *et al*, 2016). Acredita-se que haja um tropismo desses vírus pelo pâncreas, promovendo uma reação cruzada das células T durante o processo infeccioso, expondo antígenos das células beta-pancreáticas, desencadeando um processo inflamatório local com lise celular e o surgimento dos autoanticorpos (RAJSFUS, MOHANA-BORGES, ALLONSO, 2023).

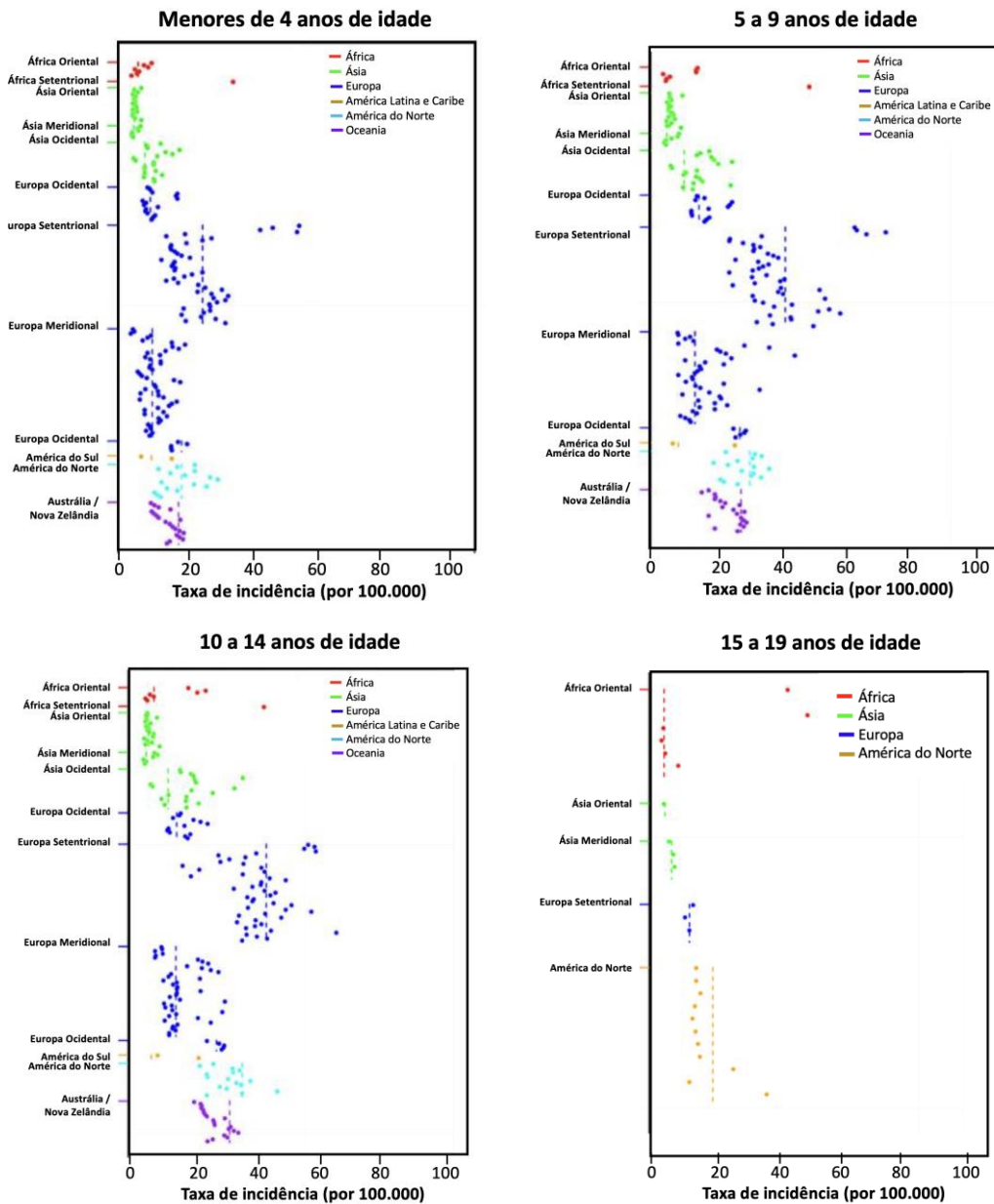
1.2 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO BRASIL E NO MUNDO

Uma intrigante característica epidemiológica do DM1 é a extensa variabilidade em suas taxas de incidência entre as populações no mundo (GOMBER *et al*, 2022; GREEN *et al*, 2021; TUOMILEHTO *et al*, 2020; IDF DIABETES ATLAS, 2021). Essa grande variabilidade geoepidemiológica não reflete apenas questões de registros documentados nas distintas regiões do planeta, mas parece estar principalmente vinculada à heterogeneidade de padrões de interação entre susceptibilidade genética e fatores ambientais aos quais os diferentes grupos populacionais têm sido expostos ao longo do tempo e à mecanismos epigenéticos (XIA *et al*, 2019; ZHANG *et al*, 2021; ALPER *et al*, 2019; BORCHERS *et al*, 2010).

Um estudo de revisão epidemiológica recente (GOMBER *et al*, 2022) analisou os dados de 237 trabalhos referentes a 92 países, os quais mostraram que, apesar das grandes variações regionais, em âmbito mundial a maior taxa de incidência se encontra no grupo de pacientes entre 10 e 14 anos de idade (18,02:100.000 habitantes por ano) e a menor no grupo entre 15 e 19 anos (6,7:100.000 habitantes por ano). Os dados reforçam achados de outros estudos epidemiológicos, mostrando a extensa variabilidade nas taxas de incidência no globo, com

valores de 0,1:100.000 indivíduos por ano na China e Venezuela até valores superiores a 60:100.000 indivíduos por ano na Finlândia, país com a maior incidência mundial. A **Figura 1** reúne os principais achados dessa revisão.

Figura 1. Variação nas taxas de incidência do DM1, de acordo com a idade de início e região geográfica.



As linhas verticais representam as médias.
Adaptado de Gomber *et al*, 2022.

Em um outro estudo publicado em 2021 por Green *et al*, no qual avaliaram a incidência e a prevalência mundial de DM1 no ano de 2017 em crianças e em adultos, observou-se que o

maior aumento na incidência de casos ocorreu na Ásia, que representa cerca de 60% da população mundial, seguida pela Europa, com 10% da população mundial.

Os registros da Federação Internacional de Diabetes (IDF DIABETES ATLAS, 2021) mostram que a incidência e a prevalência do DM1 nas últimas duas décadas foram relevantes em esfera global. No ano 2000, o número de casos novos no mundo, entre indivíduos de 0 a 14 anos, foi de 7,6 para cada 100.000 habitantes, ao passo que em 2021 foram diagnosticados 9,5 novos casos para cada 100.000 habitantes (IDF DIABETES ATLAS, 2021).

Apesar de serem escassos os estudos epidemiológicos com foco em pacientes com DM1 na América Latina, os registros do IDF Diabetes Atlas (2021) na América do Sul, considerando-se a faixa etária de 0 a 19 anos, mostram uma taxa de incidência de 12,3 novos casos / 100.000 habitantes em 2021, sendo o Brasil o país com a maior taxa de incidência no continente, com 9,9 casos novos por 100.000 habitantes, como mostrado na **Figura 2**.

Figura 2. Incidência do DM1 em crianças menores de 19 anos de idade na América do Sul.

#	Região	País / Território	2000	2011	2021	2030	2045	Tipo
5	América do Sul e Central	América do Sul e Central	N/A	N/A	12.3	N/A	N/A	Região
16	América do Sul e Central	Argentina	-	-	0.9	-	-	País
32	América do Sul e Central	Bolívia	-	-	0.1	-	-	País
35	América do Sul e Central	Brasil	-	-	9.9	-	-	País
49	América do Sul e Central	Chile	-	-	0.6	-	-	País
53	América do Sul e Central	Colômbia	-	-	0.3	-	-	País
57	América do Sul e Central	Costa Rica	-	-	0.0	-	-	País
59	América do Sul e Central	Cuba	-	-	0.1	-	-	País
69	América do Sul e Central	República Dominicana	-	-	0.0	-	-	País
70	América do Sul e Central	Equador	-	-	0.1	-	-	País
72	América do Sul e Central	El Salvador	-	-	0.1	-	-	País
82	América do Sul e Central	Guiana Francesa	-	-	-	-	-	País
94	América do Sul e Central	Guatemala	-	-	0.4	-	-	País
100	América do Sul e Central	Honduras	-	-	0.2	-	-	País
154	América do Sul e Central	Nicarágua	-	-	0.1	-	-	País
164	América do Sul e Central	Panamá	-	-	0.0	-	-	País
167	América do Sul e Central	Peru	-	-	0.1	-	-	País
171	América do Sul e Central	Porto Rico	-	-	0.1	-	-	País
223	América do Sul e Central	Uruguai	-	-	0.1	-	-	País
227	América do Sul e Central	Venezuela	-	-	0.0	-	-	País

Nota: Valores de prevalência em 100.000/ano.

Adaptado de: 10th *International Diabetes Federation Atlas (IDF DIABETES ATLAS, 2021)*.

Negrato *et al* (6) analisaram a tendência temporal da incidência do DM1 entre 1986 e 2006 no Brasil e observaram um aumento na incidência de casos de aproximadamente 3,1% ao ano, em consonância com demais dados publicados na Europa e ao redor do mundo. A faixa etária mais acometida de novos casos foi a de 10 a 14 anos de idade, semelhante ao encontrado em países como China e Croácia, porém divergente de alguns estudos que descrevem um aumento maior em crianças menores de 5 anos (HARJUTSALO *et al*, 2013).

Seguindo a necessidade em traçar um perfil epidemiológico regionalizado no âmbito nacional, Castro *et al* (2015) avaliaram a tendência temporal de idade de início do diabetes *mellitus* tipo 1 no Distrito Federal, no período de 1980 a 2010, entre indivíduos com diagnóstico de DM1 antes dos 30 anos de idade. Os dados mostraram uma tendência de queda na média de idade de diagnóstico na década de 1980 de $12,5 \pm 7,0$ anos para $9,0 \pm 6,4$ anos na década de 2000, sem correlação entre a antecipação da idade do diagnóstico e o sexo dos pacientes. Os resultados também mostraram de forma clara o estabelecimento na década de 2000 de um segundo pico de idade ao início da doença entre 2 e 4 anos na população do Distrito Federal, em consonância com outros dados encontrados na literatura.

Dentro desse contexto epidemiológico de aumento das taxas de incidência de DM1 globalmente e de tendência ao aumento da taxa em direção a indivíduos mais jovens e sendo bem conhecido os riscos de aparecimento de complicações micro e macrovasculares ao longo do tempo nesse grupo de pacientes, assim como de outras autoimunidades associadas (como doença celíaca e tireoidites autoimunes) há preocupação, sobre o impacto desse comportamento epidemiológico sobre a saúde individual e populacional. Muito conhecimento tem sido acrescentado sobre aspectos fisiopatológicos e intervenções terapêuticas sobre as principais complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica), assim como as complicações macrovasculares (doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral), principalmente na população adulta com DM1 (CHAWLA, CHAWLA, JAGGI, 2016). Entretanto, nesse âmbito, uma discussão importante é sobre conhecer com mais detalhes o impacto do DM1 em outros tecidos na faixa etária pediátrica, como o tecido ósseo, e suas consequências ao longo da vida.

Apesar da descoberta da terapia com insulina em 1921, a qual modificou o desfecho de pacientes com DM1 com aumento na sobrevida, foi observado que esses pacientes evoluíam cronicamente com complicações microvasculares, tais como retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética. Historicamente, em 1948 Albright observou que, ao longo do tempo, em

vigência de mau controle glicêmico, os pacientes com DM apresentavam um aumento na incidência de fraturas ósseas (YAMAMOTO, 2015).

Atualmente, dentre as possíveis doenças que afetam o metabolismo ósseo, diante da magnitude do DM1 na faixa etária pediátrica, essa é a doença endócrina que mais afeta negativamente o tecido ósseo (SEWING *et al*, 2022). O número de estudos sobre esse impacto em pediatria vem crescendo e corroborando os dados de comprometimento da aquisição de massa óssea de pacientes com DM1 e em crescimento (ZHENG *et al*, 2022; JANNER *et al*, 2022).

1.3 METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL

1.3.1 Fisiologia da aquisição de massa óssea

Do ponto de vista de formação do esqueleto, os primeiros 20 anos de vida são caracterizados por um período osteo anabólico, no qual a formação óssea supera a reabsorção óssea. São bem-marcados dois períodos de alta velocidade de crescimento: os dois primeiros anos de vida e na fase do estirão puberal, que ocorre em idades óssea de 11 a 13 anos nas meninas e entre 13 e 15 anos nos meninos. Ao longo do período puberal, o conteúdo mineral ósseo (CMO) e a densidade mineral óssea (DMO) aumentam cerca de quatro a seis vezes (ZEMEL *et al*, 2010; MCCORMACK *et al*, 2017). Apesar do estirão de crescimento e a aquisição de massa óssea serem correlacionados, eles não acontecem exatamente no mesmo momento. Existe um hiato entre o aumento longitudinal e a mineralização do esqueleto que pode contribuir para o aumento de fraturas observado nesse período do estirão (MCCORMACK *et al*, 2017). A partir de uma coorte com 2014 adolescentes saudáveis, McCormack *et al* em 2017 descreveram que os adolescentes ganham cerca de um terço do seu CMO dois anos antes e dois anos depois do pico da velocidade de crescimento.

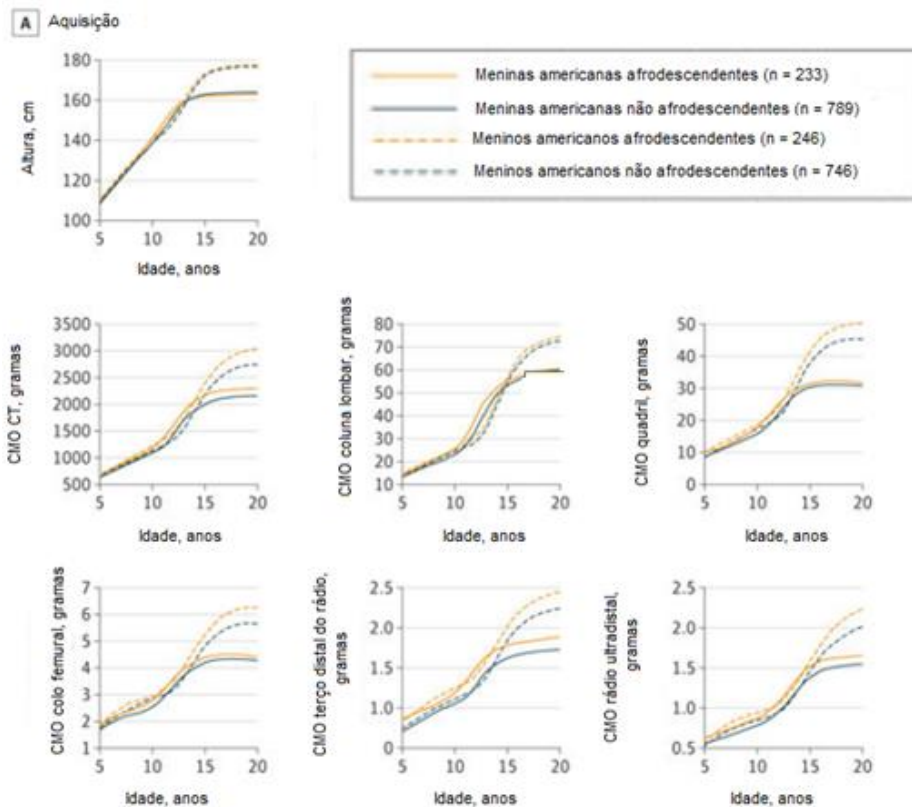
Um conceito importante para se entender a fisiologia do comportamento da massa óssea ao longo da vida é o de pico de massa óssea (PMO), que corresponde à quantidade máxima de massa óssea obtida ao longo da vida (LU *et al*, 2016). O PMO é atingido entre o final da segunda e o início da terceira décadas de vida e 60% do seu valor é adquirido durante a puberdade. O

PMO é a principal variável determinante da saúde óssea nas demais etapas da vida de um indivíduo e resulta da interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais (ZEMEL *et al*, 2010; MCCORMACK *et al*, 2017; LU *et al*, 2016).

O padrão de aquisição de massa óssea e o PMO atingido é diferente em relação ao sexo e à etnia, sendo o PMO maior no sexo masculino e nos indivíduos negros, por questões genéticas e metabólicas (LU *et al*, 2016; MCCORMICK *et al*, 2017). O padrão de aquisição da massa óssea nos primeiros 20 anos de vida é ilustrado na **Figura 3** (MCCORMACK *et al*, 2017), cujas curvas foram construídas a partir de um estudo multicêntrico norte-americano com dados de 2014 crianças e adolescentes saudáveis.

Outro aspecto em relação ao PMO é que a cronologia em que ele é atingido é diferente para cada sítio esquelético. Os ossos do quadril e do colo femoral, principalmente no sexo feminino, atingem o PMO por volta de 20 anos de idade ao passo que demais localizações com osso cortical continuam tendo um grau de aquisição de CMO mesmo após cessar o crescimento. Os ossos da coluna vertebral, com maior contribuição de osso trabecular, atingem o PMO mais tardiamente, ao final da terceira década de vida (BERGER *et al*, 2010; WALSH *et al*, 2009).

Figura 3. Exemplo de padrão de aquisição de massa óssea em uma população norte-americana.



(A) Curva média de aquisição de massa óssea estratificada por sexo e etnia autodeclarada.

Nota: cm, centímetro; CMO: conteúdo mineral ósseo.

Fonte: Adaptado de McCormack *et al*, 2017.

A história evolutiva da excursão da massa óssea do indivíduo ao longo da vida resulta da interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais. Os fatores genéticos são responsáveis por cerca de 80% do pico de massa óssea atingido e estão relacionados a questões hereditárias, ao sexo e à etnia. Os metabólicos reúnem componentes dos diversos sistemas (endocrinológico, renal, digestório, respiratório, entre outros) e controlam a interação entre os diversos componentes do sistema osteometabólico. Os fatores permissivos estão relacionados ao meio ambiente e ao estilo de vida do indivíduo como os aspectos nutricionais e atividade física, assim como são afetados pela presença de doenças crônicas e pelo uso de medicamentos que podem interferir no metabolismo ósseo (CLARK, 2008; BONJOUR *et al*, 2009).

1.3. 2 Componentes da massa óssea

A massa óssea pode ser compreendida como a quantidade de osso dentro do esqueleto do indivíduo, uma vez que o esqueleto é constituído de tecido ósseo, tecido vascular, tecido neural e pela medula, onde acontece a hematopoese (ZAIDI *et al*, 2023).

O osso é formado por componentes orgânicos e inorgânicos. O componente orgânico é representado por proteínas colágenas, principalmente o colágeno tipo 1, e não colágenas, por lipídeos e pelas células que o formam, osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. O componente orgânico é o responsável pela flexibilidade e pela força de tensão dos ossos, sendo que as proteínas não colágenas são importantes para manter a hidratação e a adesão mineral. O componente inorgânico é constituído por minerais de cálcio e de fosfato que se unem na forma de cristais de hidroxiapatita, além de vários íons sódio (Na^+), magnésio (Mg^{2+}), potássio (K^+) e água. O componente inorgânico é responsável pela resistência óssea e funciona como o principal reservatório dos minerais cálcio, fósforo e magnésio do organismo (ZAIDI *et al*, 2023; BOSKEY, ROBEY, 2018).

A qualidade óssea é continuamente mantida pelo acoplamento dos processos de formação e remodelação óssea, resultantes da interação entre as atividades dos osteoblastos, dos osteócitos e dos osteoclastos.

Os osteoblastos são as principais células responsáveis pela formação óssea. Elas sintetizam e depositam a matriz formada por proteínas colágenas e não-colágenas. Diferenciam-se a partir das células-tronco mesenquimais, as quais também originam os condrócitos e adipócitos (TONNA, SIMS, 2014).

Os osteócitos, originados dos osteoblastos presos na matriz osteoide durante a mineralização, são a principal unidade óssea responsável pela percepção das forças mecânicas,

pois são capazes de sofrer deformidades ósseas por meio de um remodelamento adaptativo do tamanho e do formato ósseo a depender do torque submetido a esse esqueleto (DALLAS, PRIDEAUX, BONEWALD, 2013).

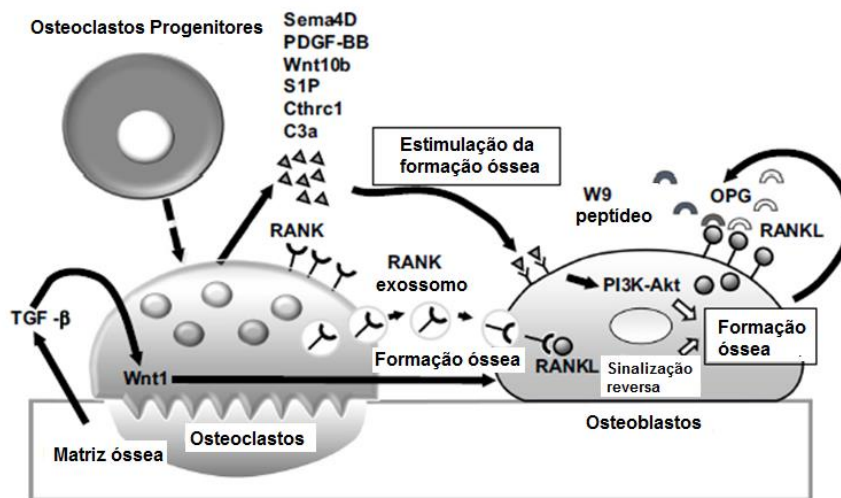
Os osteoclastos são provenientes de precursores hematopoiéticos por meio da diferenciação de células pluripotenciais da linhagem dos monócitos-macrófagos devido à ação de fatores de transcrição e citocinas, como o fator de colônias de granulócitos e de macrófagos (GM-CSF) e o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), sendo responsáveis pelo mecanismo de reabsorção óssea (SOYSA *et al*, 2012).

1.3.3 Remodelação óssea

A remodelação óssea é um processo sequencial entre a reabsorção e a formação óssea coordenado pelos osteoclastos e osteoblastos, respectivamente. Os osteoclastos secretam ácido e enzimas promovendo um microambiente rico em íons de hidrogênio que dissolvem a hidroxiapatita degradando a matriz proteica do tecido ósseo lesado ou envelhecido. Esse processo libera o fator de crescimento transformante beta-1 (TGF β 1), indutor das células mesenquimais da medula óssea, dentro dos micros vacúolos gerados após a reabsorção permitindo a diferenciação dessas células mesenquimatosas em osteoblastos que irão preencher essas lacunas e depositar as proteínas colágenas e não colágenas, que posteriormente receberão os complexos de hidroxiapatita. Esses osteoblastos envolvidos pela matriz óssea se transformarão posteriormente em osteócitos (ZAIDI *et al*, 2023; BOSKEY, ROBEY, 2018)

Os osteoblastos têm importante papel em mediar a reabsorção óssea contribuindo com a produção do fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF) e a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) em sua membrana celular. O RANKL é essencial à osteoclastogênese, ao ativar o receptor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANK), presente na membrana celular dos pré-osteoclastos, estimular a fusão de pré-osteoclastos e formar o osteoclasto maduro multinucleado. Além do RANKL, é expresso nos osteoblastos um inibidor da osteoclastogênese, a osteoprotegerina (OPG), uma glicoproteína pertencente à família dos receptores do fator de necrose tumoral (TNFR) que inibe o acoplamento RANK-RANKL, prevenindo a formação dos osteoclastos (ZAIDI, 2023; UDAGAWA *et al*, 2021). O PTH e a 1,25(OH) vitamina D inibem a síntese de OPG e estimulam o RANKL favorecendo a osteoclastogênese. O complexo mecanismo da remodelação óssea está sumarizado na **Figura 4**.

Figura 4. Esquema das interações celulares no mecanismo de remodelamento ósseo.



Notas: TGF- β : fator de crescimento beta, semafotina 4D (Sema4D), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-BB), S1P, repetição de tripla hélice de colágeno contendo 1 (Cthrc1), C3a, RANK, ligante do receptor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANKL).

Fonte: Adaptado de Udagawa *et al.* 2021.

1.3.4 Microarquitetura óssea

A microarquitetura óssea é uma das variáveis mais importantes para a qualidade óssea, uma vez que ela está intimamente ligada à capacidade de o osso suportar e responder às forças de tensão e a participar no controle da homeostase mineral de cálcio, fósforo e magnésio do organismo.

No tecido ósseo há dois tipos de microarquitetura interna, com estruturas e funções específicas e complementares, que caracterizam o osso cortical e o trabecular. O osso cortical, mais denso e compacto, representa cerca de 80% do esqueleto, localiza-se principalmente na parte externa dos ossos e tem como funções principais assegurar a força mecânica do esqueleto e proteção às vísceras intracavitárias, mas também tem atividade metabólica no controle do metabolismo mineral. O osso trabecular, mais esponjoso, encontra-se na região interna dos ossos, é metabolicamente mais ativo e funciona como a principal fonte de suprimento mineral endógeno às necessidades do organismo (ZAIDI *et al.*, 2023; BRANDI, 2009). As proporções entre osso trabecular e osso cortical variam consideravelmente entre os diferentes sítios do esqueleto, sendo, por exemplo, de cerca de 75:25% nas vértebras e de 50:50% no colo femoral, respectivamente (DEMPSTER, 2006).

A microarquitetura óssea é estruturada a partir da largura, número e espaçamento das trabéculas ósseas e sua organização espacial nos diferentes sítios. Os principais determinantes da resistência mecânica do osso incluem a largura e a porosidade do osso cortical e o formato, largura, conectividade e anisotropia do osso trabecular.

A integridade da microarquitetura óssea é uma característica tão importante do osso que é reconhecida como fator preditor independente para a qualidade e a resistência óssea nas várias etapas da vida.

1.4 AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA EM PEDIATRIA

A avaliação da massa óssea em pediatria é um grande desafio, por características intrínsecas ao indivíduo em fase de crescimento, pelo comportamento amplamente variável e dinâmico dos fatores que influenciam no padrão de aquisição de massa óssea, genéticos, metabólicos e ambientais.

A densidade mineral óssea (DMO) pode ser avaliada por diversas tecnologias, dentre elas a absorciometria por dupla emissão de raios-X (*dual-energy X-ray - DXA*), que determina a quantidade de mineral por área (g/cm^2) e do conteúdo mineral ósseo (CMO), de acordo com o sítio analisado.

Segundo a diretrizes da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (*International Society for Clinical Densitometry -ISCD*), 2019, e da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO), a densitometria óssea é o exame de escolha para a avaliação da massa óssea, nas várias condições clínicas em que essa investigação está indicada (KRUEGER *et al*, 2023).

A DXA é uma ferramenta muito valiosa no estudo da massa óssea em crianças e adolescentes, por sua precisão, acessibilidade, não ser invasiva, ter baixo custo e mínima exposição à radiação. Entretanto, sua interpretação na população pediátrica é um desafio, devido à complexidade envolvida nessa faixa etária, pois há constante modificação geométrica do osso ao longo do crescimento e pela variabilidade interindividual no processo de crescimento linear do esqueleto e do desenvolvimento puberal, que influenciam diretamente no resultado da DXA (BIANCHI *et al*, 2010). Assim, por exemplo, dois adolescentes com a mesma idade cronológica e com a mesma estatura, mas em estágios puberais diferentes, podem apresentar características distintas em relação à sua massa óssea.

Os sítios preferenciais para avaliação da DMO em pediatria são a coluna lombar (L1-L4) e o corpo total menos cabeça (SHUHART *et al*, 2019). A DXA não diferencia osso trabecular de osso cortical, mas a avaliação da coluna lombar reflete, principalmente, o componente de osso trabecular do organismo, e a do corpo total, o osso cortical. Em pediatria, o crânio deve ser retirado da avaliação da DXA, pois corresponde a uma significativa porção do esqueleto em crianças e sua fisiologia de formação e aquisição de massa óssea tem aspectos diferentes do restante do esqueleto. O quadril, utilizado na DXA de adultos, também não é um sítio preferencial em pediatria, pelas mudanças geométricas que sofre ao longo do crescimento. Quando indicada, recomenda-se que a DXA seja realizada em crianças maiores de 3 a 5 anos de idade, de acordo com o banco de dados disponível no equipamento de densitometria. Para lactentes e crianças menores de 5 anos as medidas de DMO em coluna lombar são viáveis e reprodutíveis, caso haja um banco de dados comparativo disponível

A avaliação da DMO por DXA em crianças, adolescentes, adultos jovens, mulheres na menopausa e homens antes dos 50 anos de idade seja interpretada a partir de Z-escore da DMO, que compara a densidade mineral óssea areal (aBMD) de um sítio com média das aBMD de pacientes da mesma idade e sexo, utilizando-se bancos de dados validados. Em homens com mais de 50 anos e mulheres após a menopausa os sítios em análise são a coluna lombar (L1-L4), quadril e fêmur proximal, podendo em algumas situações ser utilizado também o rádio 33% (também denominado como um terço do rádio) do membro não dominante. Para esse grupo, a interpretação dos dados da DXA é feita com base no T-escore, o qual compara a DMO do paciente com o valor médio encontrado do pico de massa óssea de mulheres caucasianas (que acontece entre 20 e 25 anos de idade), sendo esse banco de dados normativos com mulheres caucasianas utilizado tanto para mulheres como para homens (KRUEGER *et al*, 2023).

As bases de interpretação da DXA são mostradas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Interpretação da densitometria óssea, conforme orientação da ISCD.

	Crianças e adolescentes (até os 20 anos de idade)	Mulheres na menopausa Homens < 50 anos	Mulheres na menopausa Homens > 50 anos
Sítios	L1-L4 Corpo total menos cabeça	L1-L4 Quadril, fêmur proximal, rádio 33%*	L1-L4 Quadril, fêmur proximal, rádio 33%*
Interpretação	Z-escore -Z > -2 DP: massa óssea normal para idade -Z ≤ -2 DP: baixa massa óssea para a idade	Z-escore -Z > -2 DP: massa óssea normal para idade -Z ≤ -2 DP: baixa massa óssea para a idade	T-escore -T ≥ -1 DP: massa óssea normal -1 < T > -2,5 DP: osteopenia -T ≤ -2,5 DP: osteoporose

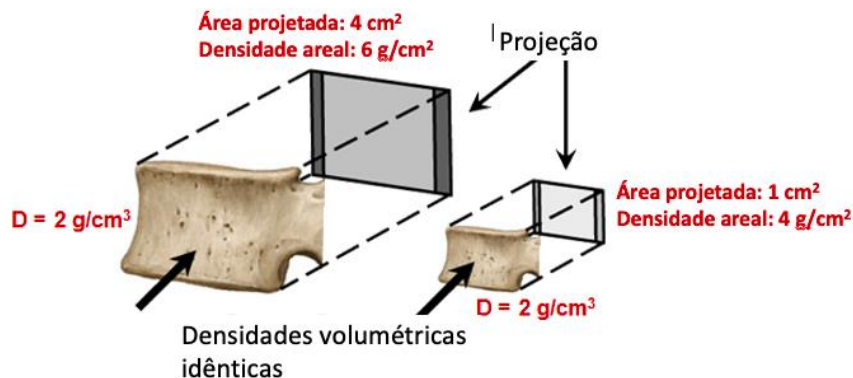
Nota: *podendo ser utilizado em algumas situações

Fonte: Adaptado de Krueger *et al*, 2023; e Shuhart *et al*, 2019.

Desta forma, para crianças e adolescentes o diagnóstico de osteoporose não se baseia apenas em critérios densitométricos, mas é um diagnóstico clínico-imaginológico, caracterizado pela coexistência de uma baixa massa óssea ao exame por DXA e uma história clinicamente significativa de fraturas. Essa última é reconhecida como a presença de duas ou mais fraturas de baixa energia antes dos dez anos de idade ou três ou mais fraturas de baixa energia antes dos 19 anos de idade (SHUHART *et al*, 2019). Nessa faixa etária, a ocorrência de uma fratura vertebral não associada a doenças locais ou traumas de alta energia também é indicativa de osteoporose, por representar um extremo da fragilidade óssea.

Uma limitação da DXA é que, por ser um método que representa o objeto em duas dimensões, ela não é capaz de mensurar a real densidade volumétrica do osso (vBMD, medida em g/cm^3), apenas a densidade areal (aBMD, medida em g/cm^2) que é influenciada pelo tamanho do osso. Assim sendo, a DXA pode informar uma aBMD menor que a real para ossos com tamanho abaixo da faixa de normalidade para determinada idade, ao passo que, para ossos maiores que a faixa de normalidade, pode descrever uma aBMD maior que a real (HENWOOD, BINKOVITZ, 2009). Essa situação é ilustrada na **Figura 5**.

Figura 5. Projeção em um plano de duas vértebras com a mesma densidade volumétrica (em g/cm^3) mas com tamanhos diferentes.



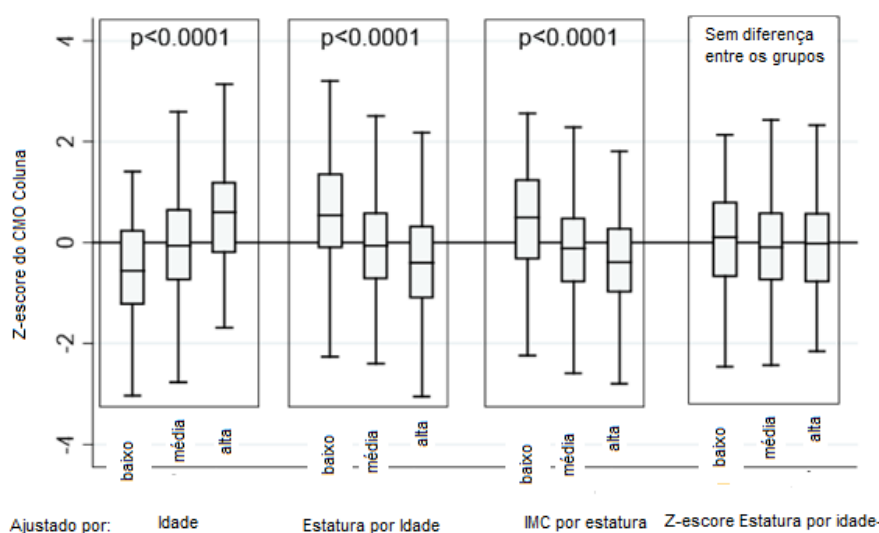
Fonte: Adaptado de Shawn N *et al*, 2004.

Sendo assim, os resultados da DXA em crianças deveriam ser ajustados pela altura e estadiamento puberal. Entretanto, esse ajuste fino pelo estadiamento puberal não é disponível, até o momento, nos bancos de dados.

Para minimizar o efeito do tamanho do osso na análise da DMO, Zemel *et al* (2010) mostraram que o melhor ajuste da DMO é feito para o Z-escore de estatura, conforme mostrado na **Figura 6**.

Dentro destas limitações e a fim de reduzir o viés na interpretação dos laudos em pacientes com estatura acima do Z-escore de estatura (Z_e) maior que mais dois desvios-padrões (DP) e com Z_e menor que -2 DP, é recomendado pela ISCD e pela ABRASSO que os dados de CMO e aBMD sejam corrigidos pelo Z-escore de estatura (SHUHART *et al*, 2019). Como nem todos os *softwares* de análise conseguem fazer esse ajuste, pois dependem de suas configurações, muitas vezes, na prática clínica, utiliza-se a estatura-idade, que é a idade na qual ao se plotar a estatura atual do paciente no gráfico, ela ficaria no percentil 50.

Figura 6. Z-escore do conteúdo mineral ósseo da coluna ajustado pela idade, pela estatura por idade, pelo índice de massa corporal por idade e pelo Z-escore de estatura por idade.



Notas: CMO: conteúdo mineral ósseo; IMC: índice de massa corporal, Baixo: Z-escore de estatura ajustado para idade < -1 DP, Média: -1 DP $<$ Z-escore de estatura ajustado para idade $< +1$ DP, Alto: Z-escore de estatura ajustado para idade $> +1$ DP.

Adaptado de Zemel BS *et al*, 2010.

1.4.1 A massa óssea em pacientes com DM1

O impacto negativo do DM na saúde óssea tem sido descrito há várias décadas e, aos poucos, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes têm sido mais bem compreendidos. Grande parte dos estudos são realizados com pacientes com DM2, por ser o tipo mais

prevalente, mas detalhes do envolvimento do DM1 sobre a massa óssea tem sido um importante campo de investigação (HALPER-STROMBERG *et al*, 2020; NAPOLI, CONTE, 2022).

O comprometimento da qualidade e resistência óssea em indivíduos com DM1 se reflete na magnitude da prevalência de fraturas osteoporóticas nesse grupo ser quatro a seis vezes maior que descrita para a população geral (SHAH *et al*, 2017).

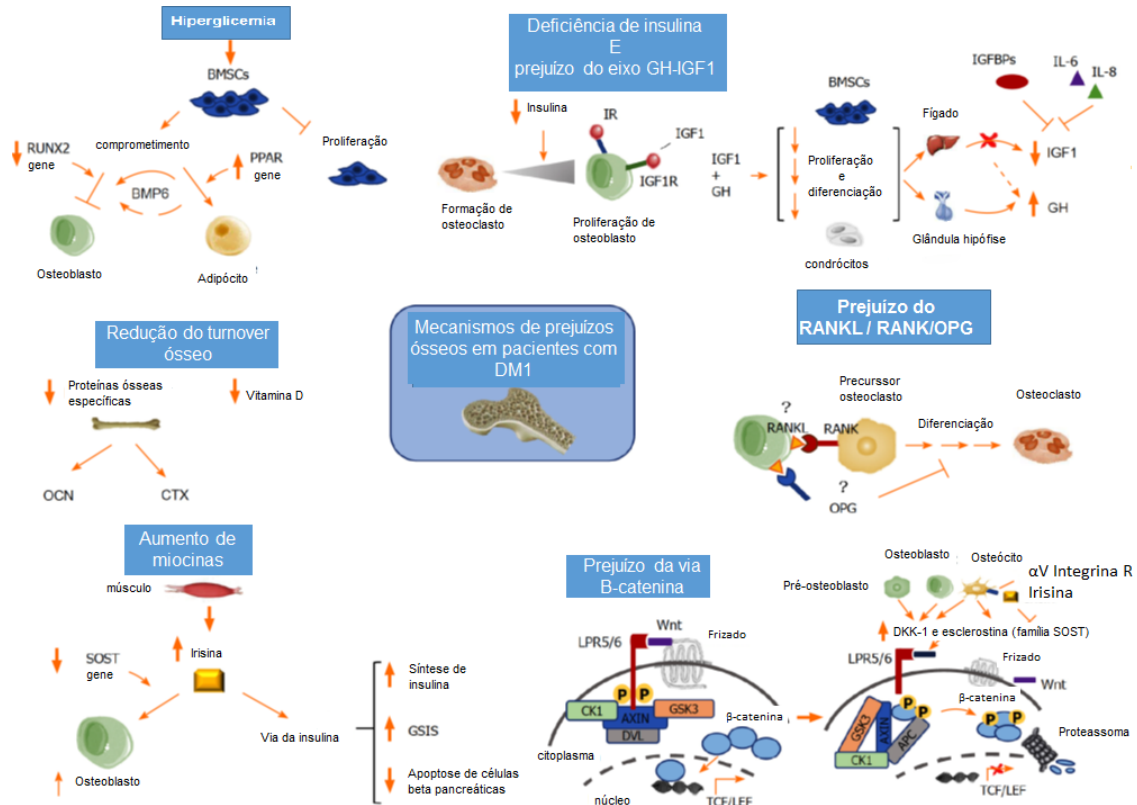
Um ponto interessante é que nem sempre esse processo está acompanhado de comprometimento importante da DMO desses pacientes, o que pode implicar em outros mecanismos do DM1 impactando na qualidade e na resistência óssea. Nesse contexto, tem sido crescente o uso de outros métodos na avaliação da massa óssea em pacientes com DM, os quais permitam uma avaliação mais detalhada da qualidade óssea. Um método que vem se sobressaindo nesse tipo de estudo com pacientes com DM é o Escore de Osso Trabecular (TBS – *trabecular bone score*), que infere, indiretamente, a microarquitetura tridimensional do osso a partir de imagens da coluna vertebral obtida por DXA. Ele apresenta uma boa correlação com as medidas de microtomografia computadorizada sobre volume ósseo, número e densidade de conectividade entre as trabéculas e com comportamento mecânico da coluna vertebral (PAN, ZHANG, ZHAO, 2023).

Os exatos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese dos distúrbios de massa óssea com DM1 ainda não são completamente entendidos. Apesar de haver entendimento de que há uma íntima correlação entre estado glicêmico com o tecido ósseo e de que a hiperglicemia parece ser a principal causa do comprometimento da massa óssea nesses pacientes, há mais componentes envolvidos, como apresentados na **Figura 7**.

Entre os mecanismos propostos, alguns ainda controversos, para a fisiopatologia do comprometimento da qualidade da massa óssea nesse grupo de pacientes estão: (BRUNETTI *et al*, 2021)

-Redução da proliferação e estímulo à senescência de células mesenquimais derivadas da medula óssea, que promovem inibição da atividade dos osteoblastos. Esse processo está relacionado à infra regulação de genes osteogênicos relacionados ao *RUNX2*, inibindo a diferenciação de células pluripotentes em osteoblastos; e aumento da expressão de receptores ativadores da proliferação de peroxissomos (PPAR), estimulando a diferenciação das células pluripotentes em adipócitos, as quais estimulam a osteoclastogênese.

Figura 7. Potenciais mecanismos envolvidos da doença óssea de pacientes com DM1.



Notas: APC: polipose adenomatosa intestinal; BMP6: proteína morfogenética óssea 6; BMSCs: células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea; CK1: caseína quinase I; CTX: colágeno terminal-C; DKK-1: Dickkopf-1; DVL: desgrenhado; GH: hormônio de crescimento; GSK3: glicogênio sintase quinase 3 beta; IR: receptor de insulina; IGF1: fator de crescimento semelhante à insulina-1; IGF1R: receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1; IGFBPs: proteínas de ligação a IGF-1; IL-6: interleucina-6; interleucina-8; LPR5/6: proteína 5 relacionada ao receptor de LDL; OCN: osteocalcina; OPG: osteoprotegerina; PPAR: receptores ativados por proliferadores de peroxissomos; RANK: ativador do receptor do fator nuclear kappa B; RANKL: receptor ativador do ligante do fator nuclear kappa B; RUNX2: fator de transcrição relacionado 2; SOST: esclerostina; TCF/LEF: fator de células T/fator intensificador linfoide.

Fonte: Adaptado de Brunetti *et al*, 2021.

-Redução da sinalização do eixo GH-IGF1-Insulina, com redução da formação de osteoblastos e aumento da expressão de citocinas inflamatórias osteoclastogênicas, como a interleucina-6 (IL6) e a interleucina-8 (IL8).

-Desregulação do sistema RANK/RANKL/OPG, estimulando a síntese de RANK e RANKL e diminuindo a de OPG, culminando com aumento da osteoclastogênese e da reabsorção óssea.

-Desregulação da via *Wnt*/β-catenina, com aumento da transcrição do gene *SOST* (que codifica a esclerostina), induzida pela hiperglicemia. O aumento da esclerostina estimula a osteoclastogênese e inibe a osteoblastogênese.

-O processo inflamatório do DM1, com aumento da circulação de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8, IL-1 β) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), induz o aumento da síntese de produtos de glicosilação avançada e de radicais livres, levando à apoptose de osteoblastos, estímulo à osteoclastogênese aumentando a ação dos osteoclastos e redução da mineralização óssea.

-Diminuição da remodelação óssea associada à hiperglicemia, comprometendo a qualidade óssea, uma vez que a remodelação é um processo protetor da qualidade óssea, ao substituir o osso antigo por osso novo.

Nesse contexto, compreende-se a importância do conhecimento mais detalhado da dinâmica óssea dos pacientes pediátricos com DM1.

Como o PMO é a característica do tecido ósseo de maior valor preditivo para a saúde óssea em outras etapas da vida e o DM1 pode comprometer a aquisição de massa óssea, conhecer melhor o impacto do DM1 na construção da massa óssea em crianças e adolescentes é um passo essencial para programar novas pesquisas científicas e ações de saúde pública com o objetivo de qualificar a assistência a esse grupo de pacientes e minimizar o risco de ruptura da saúde osteometabólica de crianças e adolescentes com DM1.

1.5 HIPÓTESE DO ESTUDO

H1: O DM1 é uma condição que impacta negativamente o ganho de massa óssea em crianças e adolescentes.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Considerando a magnitude do DM na faixa etária pediátrica e a sua notória influência em vários tecidos, compreender um pouco mais sobre o impacto do DM1 na aquisição de massa óssea de crianças e de adolescentes foi o motivador para o nosso estudo, tendo em vista a escassez de trabalhos científicos desse aspecto na população pediátrica.

A concepção desse trabalho com a construção dos seus dados era poder permitir um olhar mais amplo e cuidadoso da saúde óssea dos pacientes com DM1 objetivando uma assistência em saúde pública/privada mais completa com um foco de seguimento multidisciplinar a fim de minimizar o impacto negativo do controle glicêmico nas crianças e adolescentes com DM.

A Secretária de Saúde do Distrito Federal (SES – DF) possui ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica em sua rede hospitalar, composto de alguns programas de saúde pública, dentre eles serviços especializados em diabetes que são referência no acompanhamento dessas crianças e adolescentes inclusive proporcionando tratamento com tecnologias avançadas, como o Sistema de Infusão Contínuo de Insulina.

É crescente o número de admissão de novos pacientes no programa de diabetes, cada vez em idades mais jovens, levando a uma maior atenção ao risco de surgimento mais precoce de complicações microvasculares e macrovasculares, bem como a necessidade de seguimento mais amplo e continuado desses pacientes.

Assim, a autora desta dissertação de Mestrado, junto à equipe de Endocrinologia Pediátrica da Universidade de Brasília / Hospital Universitário de Brasília, e a partir da curiosidade sobre os possíveis desfechos do DM1 sobre a massa óssea em pacientes pediátricos, idealizaram o desenho deste estudo de seguimento longitudinal da avaliação da aquisição de massa óssea em pacientes pediátricos com DM1.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil de aquisição de massa óssea de crianças e adolescentes com DM1 ao longo de oito anos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Avaliar as características pômbero-estaturais (estatura e índice de massa corporal - IMC), padrão de atividade física, ingestão de alimentos fontes de cálcio e da hemoglobina glicada (A1c) dessa coorte de crianças e de adolescentes com DM1 em dois momentos, separados por oito anos.

-Investigar a existência de correlações entre tempo de DM1, controle metabólico (A1c) e perfil pômbero-estatural dessa coorte.

-Investigar o comportamento e a existência de correlação entre as variáveis clínicas (sexo, tempo de DM1, antropometria e A1c) e a densidade mineral óssea de coluna lombar (L1-L4) e do corpo total menos cabeça (CT) dessa coorte de crianças e de adolescentes em dois momentos, separados por oito anos.

-Avaliar a frequência de fraturas ósseas na população estudada e comparar o perfil clínico e densitométrico desse grupo com o grupo sem fraturas.

4 MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo, realizado através da coleta de dados clínicos, bioquímicos e de densitometria óssea dos prontuários de crianças e adolescentes com DM1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS/SES/DF, registrado pelo número de parecer 1.896.799, CAAE 62681416.3.0000.5553 (**Anexo 1**), em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos) e de acordo com os princípios éticos acordados na declaração de Helsinque de 2013.

Todos os procedimentos realizados ao longo do estudo estavam de acordo com a Declaração de Helsinque.

4.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

A população estudada representa uma amostra de conveniência composta por crianças e adolescentes com DM1 acompanhados no setor de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), pertencente à rede da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES – DF).

O grupo escolhido para esse estudo foi o de pacientes pediátricos do HMIB por se tratar de um estudo de continuidade de um estudo anterior realizado naquele serviço no ano de 2009, em que os pacientes com DM1 realizaram, por meio de um convênio e sem custos, a densitometria óssea em uma Clínica de Densitometria privada (Unidade de Densitometria Óssea de Brasília), que tinha selo de qualificação pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). Naquela clínica, os técnicos que realizaram o exame no primeiro momento (em 2009) eram treinados e certificados pela ABRASSO e os médicos que laudaram os exames possuíam o Certificação em Densitometria Óssea pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD – *International Society of Clinical Densitometry*) e pela ABRASSO, por meio de um convênio institucional. Esses aspectos

asseguraram, naquele momento, a realização do exame no mesmo equipamento de densitometria em todos os pacientes, assim como a qualidade do exame.

Quando, oito anos após, se vislumbrou o desenho de um estudo de acompanhamento longitudinal da massa óssea de pacientes pediátricos com DM1, havia a opção de se iniciar um estudo do zero ou comparar a massa óssea de pacientes que já tinham dados de densitometria óssea registrados e acessíveis. Em relação à segunda opção, um princípio precisava ser respeitado, explicado a seguir.

Como uma das regras da densitometria é de que exames sequenciais de um mesmo paciente só podem ser comparados se realizados no mesmo equipamento (GANI *et al*, 2023) e como há diferenças nos resultados de densitometria entre máquinas e marcas diferentes de densitômetros, este estudo só poderia ser realizado se todo o grupo de pacientes no segundo momento do estudo realizasse uma nova densitometria no mesmo aparelho do primeiro momento. A referida clínica de densitometria foi contactada e aceitou o desafio, autorizando que o aparelho fosse utilizado sem custos para a realização de um novo exame, no qual a clínica mantinha o selo de qualificação e os técnicos responsáveis pelo exame continuavam sendo treinados, reciclados e qualificados pela ABRASSO. Essa estratégia garantiu a realização do estudo, assegurando a qualidade dos exames de imagem, essencial à adequada interpretação do exame e permitiu que os exames sequenciais de cada paciente pudessem ser comparados e os exames dos participantes pudessem ser analisados em conjunto, em cada momento e sequencialmente entre os momentos.

Critérios de inclusão.

Na primeira etapa do estudo (T1) foram incluídos crianças e adolescentes com DM1 com tempo de doença igual ou superior a um ano, de ambos os sexos, acompanhadas no Setor de Endocrinologia Pediátrica do HMIB, que apresentavam regularidade no acompanhamento médico, registros antropométricos completos, registros dos controles glicêmicos e dosagens periódicas de hemoglobina glicada (A1c) conforme orientação dos médicos assistentes. Não deveriam apresentar comorbidades que pudessem comprometer a aquisição de massa óssea, como as autoimunidades mais frequentes em pacientes pediátricos com DM1 (como doença celíaca, hipertireoidismo e doenças reumatológicas), distúrbios patológicos da puberdade, deficiência de hormônio de crescimento, neoplasias, síndromes genéticas, displasias ósseas, terem feito uso crônico de medicamentos que interferem no metabolismo ósseo e mineral (como glicocorticoides, imunossupressores, anticonvulsivantes) ou terem sido submetidos à colocação de dispositivos metálicos ortopédicos. Em relação à idade, os participantes deveriam ter no

mínimo cinco anos de idade (idade mínima de leitura pelo *software* do densitômetro da clínica) e máxima de 20 anos, por questões de normativa de faixa etária em acompanhamento no serviço do HMIB.

Para inclusão na segunda etapa do estudo (T2), realizado oito anos após (em 2017), o paciente deveria ter participado da etapa T1 do estudo, ter seus registros antropométricos completos ao longo do intervalo entre T1 e T2, registros dos controles glicêmicos e dosagens periódicas de hemoglobina glicada (A1c) conforme orientação dos médicos assistentes nesse mesmo intervalo de tempo e não ter apresentado comorbidades ou condições que pudessem comprometer a aquisição de massa óssea (como citado nos critérios de inclusão do momento T1) ou ter havido gestação, no caso das participantes mulheres. Mesmo na ocorrência de pacientes com mais de 20 anos de idade em T2, os pacientes integraram o estudo, pois apesar de após os 20 anos utilizar-se tradicionalmente como sítios de avaliação na DXA a coluna lombar e o quadril/fêmur proximal, esse grupo de pacientes manteria como sítios de avaliação coluna lombar e corpo total menos cabeça para ser possível fazer as comparações da DMO entre os momentos T1 e T2.

Os critérios de restrição utilizados tiveram como objetivo evitar interferências na interpretação do padrão de ganho de massa óssea do paciente ao longo do período do estudo, permitindo uma análise mais pura em relação ao DM1, obviamente sem esquecer da influência de hábitos na massa óssea.

O número amostral em T1 foi de 33 pacientes, sendo 20 do sexo feminino. Todos os pacientes foram submetidos à realização de densitometria óssea do CT e de L1-L4 e à avaliação metabólica quanto ao controle glicêmico por meio de coleta de A1c.

Em T2, os mesmos pacientes do estudo anterior foram reconvocados, desde que tivessem mantido seguimento ambulatorial e tratamento regular no ambulatório de endocrinologia da SES-DF.

Critérios de exclusão.

Estabeleceu-se como condições de exclusão, situações em que o participante que cumpriu os critérios de inclusão em T1 e/ou T2 teve algum diagnóstico revisado a favor de alguma comorbidade que pudesse interferir no metabolismo ósseo e mineral.

4.2.1 Convite aos participantes e locais do estudo

Na etapa T1, os pacientes e seus responsáveis haviam sido convidados a participar do estudo durante a consulta ambulatorial no setor de Endocrinologia Pediátrica do HMIB, informados sobre o objetivo da pesquisa, os riscos e os benefícios em participar, e sobre as questões de segurança quanto ao exame de DXA. Após o aceite, os responsáveis legais dos pacientes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido – TCLE. Para pacientes entre 10 e 18 anos de idade foi aplicado o termo de assentimento livre esclarecido, com linguagem apropriada à faixa etária – TALE.

Para a etapa T2, foi realizado convite via contato telefônico com os responsáveis pelos pacientes ou com os pacientes maiores de idade, obtido por meio dos dados cadastrais registrados no HMIB. Aos que aceitaram participar, aplicou-se TCLE (**Apêndice A**) e o TALE (**Apêndice B**) nos casos específicos.

Em T1 foram incluídos 33 indivíduos (20 do sexo feminino). Esse número não resultou de cálculo amostral, por se tratar de uma amostra de conveniência com recursos limitados quanto ao número de pacientes autorizados para a realização da DXA na clínica privada parceira.

Para a etapa T2, foram convocados os 33 indivíduos que participaram de T1. Desses, 12 perderam seguimento ambulatorial e não participaram de T2. Assim, o estudo final foi composto por 21 pacientes.

Para uma parte das análises do estudo, os participantes foram agrupados em dois segmentos, conforme o tempo de diagnóstico de DM1:

.Grupo A: pacientes que apresentavam menos de 10 anos de DM1

.Grupo B: pacientes com 10 anos ou mais de DM1.

4.3. METODOLOGIA

Os dados de registro hospitalar e clínicos dos participantes foram obtidos por meio da base eletrônica de registro de dados dos pacientes da SES-DF (Trakcare®). Os dados e as informações coletadas foram catalogados em um banco de dados do software SPSS Package Version® 17.0 (*National Opinion Research Center, Chicago, Estados Unidos*).

4.3.1 Avaliação clínica

Os dados coletados dos prontuários dos participantes constavam das avaliações clínicas e laboratoriais periódicas realizadas pelos médicos assistentes no serviço de acompanhamento.

Os dados extraídos dos prontuários estão listados no **Quadro 2** e encontram-se em forma de questionário no **Apêndice C**.

Quadro 2. Dados extraídos dos prontuários dos pacientes do estudo.

Registro e Identificação	Sexo	Data de Nascimento
Responsáveis / Contatos		
Data de diagnóstico do DM1	Tempo de diagnóstico	
Ingestão de fonte de cálcio	Prática de atividade física	
Exame Físico, incluindo Tanner		
Complicações do diabetes	Fraturas ósseas	

Os dados de exame físico coletados foram antropometria (peso, estatura, índice de massa corporal) e estadiamento puberal.

Em T2, o peso foi obtido na balança antropométrica mecânica adulto (Welmy®) com precisão de 50 gramas, com o paciente trajando apenas avental de material sintético leve, polipropileno (TNT) para evitar viés de aferição. A estatura foi obtida com estadiômetro vertical de parede (Tonelli®, modelo E150A) com precisão de 0,1 cm, respeitando o posicionamento conforme o Plano de Frankfurt: paciente em pé, descalço ou usando meias finas e sem nenhum adereço na cabeça que pudesse alterar a medida. O paciente foi posicionado em posição anatômica com a panturrilha, os glúteos, os ombros e a região occipital da cabeça tocando a superfície vertical do estadiômetro. Os dados de peso e estatura mensurados conforme o sistema internacional de unidades, respectivamente em quilogramas (kg) e em centímetros (cm), foram inseridos em um *software* de antropometria, GrowthCharts® (Londres, Inglaterra, 2013), que utiliza como base de dados os grupos de estudo de referência em crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS), 2007.

O índice de massa corporal (IMC) foi obtido por meio da fórmula matemática: peso dividido pela estatura ao quadrado (kg/m^2). O resultado obtido foi inserido no GrowthCharts® e os participantes foram então classificados de acordo com o estado nutricional, segundo a definição estabelecidas pelas curvas de referência da OMS (2007), em:

- . magreza: $\text{IMC} < -2$ desvios-padrão
- . eutrofia: IMC entre -2 e $+1$ desvios-padrão
- . excesso de peso: IMC entre $+1$ e $+2$ desvios-padrão

. obesidade: $IMC > +2$ desvios-padrão

As variáveis antropométricas foram analisadas por meio de Z-escore, obtidos pelo *software* antropométrico, em Z-escore de peso (Z_p), Z-escore de estatura (Z_e) e Z-escore de IMC (ZIMC).

Os dados sobre a ingestão de fonte de cálcio foram coletados a partir de questionários e estratificados em: (a) consumo menor que uma porção de leite e/ou derivados de leite por dia, (b) consumo igual a duas porções de leite e/ou derivados de leite por dia e (c) consumo maior ou igual a três porções de leite e/ou derivados de leite por dia. Para essa variável, foi considerado hábito adequado a ingestão maior ou igual a duas porções de leite e/ou derivados de leite por dia, conforme recomendação do Guia prático de alimentação do Departamento de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (Sociedade Brasileira de Pediatria – Departamento de Nutrologia, 2021).

Os dados sobre prática de atividade física foram coletados por questionário e organizado conforme a quantidade de horas semanais realizadas pelo paciente, sendo subdivididos em: (a) sedentários, caso a carga horária diária fosse menor que 2 horas por semana; (b) em até 2 horas por semana; (c) de 2 a 3 horas por semana e (c) maior a 3 horas por semana, sendo esse último grupo considerado como uma prática regular de atividade física, conforme orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria (Sociedade Brasileira de Pediatria – Grupo de Trabalho de Atividade Física, 2017).

O risco de complicações microvasculares do DM1 (neuropatia diabética, nefropatia diabética e a retinopatia diabética) é rotineiramente avaliado nas consultas médicas quando o paciente completa cinco anos de doença ou inicia a puberdade, o que acontecer primeiro. Há protocolos de investigação das complicações microvasculares, conforme as diretrizes das Sociedades de Diabetes, Sociedade Brasileira de Diabetes (RODAKI *et al*, 2023), ISPAD - *INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES* (BJORNSTAD *et al*, 2022; FRÖHLICH-REITERER *et al*, 2022).

4.3.2 Avaliação da A1c

A avaliação do controle glicêmico desses pacientes foi obtida por meio de informações contidas nos prontuários eletrônicos. A A1c média utilizada para cada paciente no estudo no momento T1 foi calculada a partir dos valores de A1c realizadas em um determinado período prévio, e em T2 calculada a partir da média de todos os exames realizados ao longo dos 8 anos entre T1 e T2. A maior parte dos exames foi realizada nos laboratórios da SES-DF, mas vários

foram realizados em outros laboratórios por facilidade de acesso por parte dos pacientes e/ou por indisponibilidade do exame nos laboratórios da SES-DF em determinados períodos.

4.3.3 Avaliação de fraturas ósseas

Os dados sobre fraturas ósseas foram obtidos a partir dos registros de prontuário eletrônico, sendo relevantes: a data da fratura, o local de fratura, o tipo de mecanismo de trauma associado e a quantidade de fraturas apresentadas até o momento do estudo (T2).

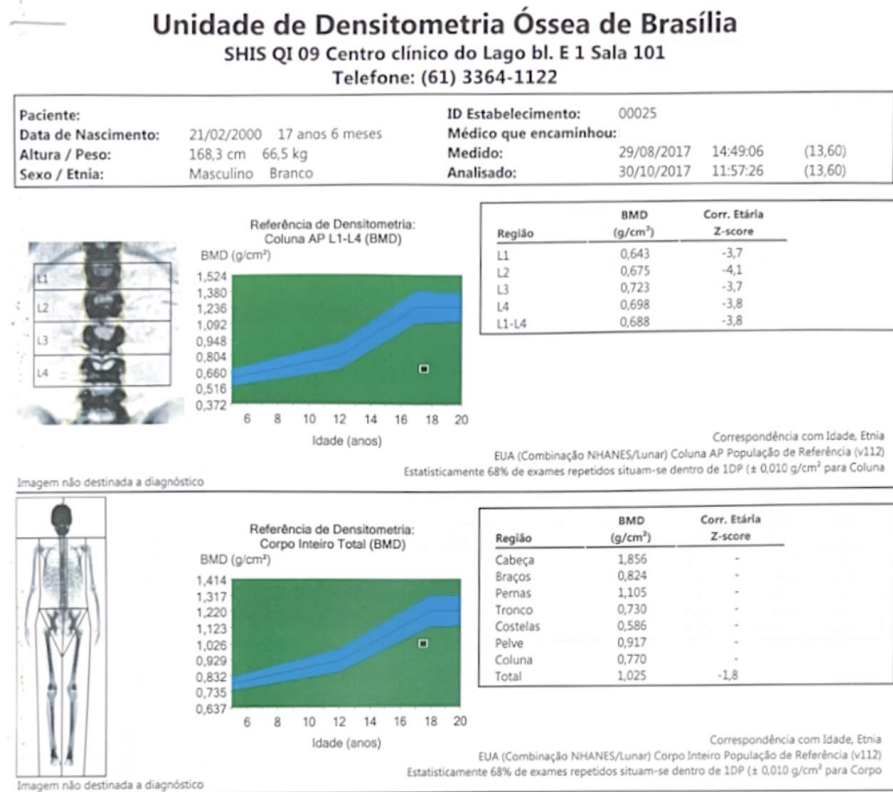
4.3.4. Avaliação da densidade mineral óssea

As densitometrias foram realizadas no mesmo aparelho, em ambos os momentos T1 e T2, GE Healthcare, *Lunar Prodigy Advance*[®] PA+41842, com o respectivo *software* pediátrico (v112).

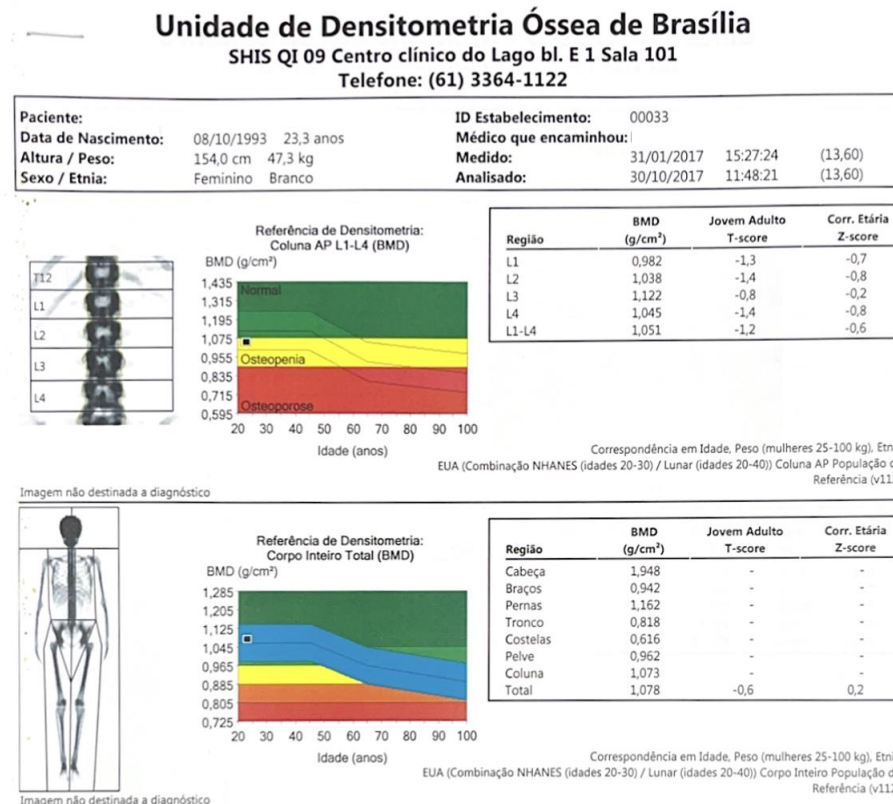
O parâmetro utilizado para avaliação da massa óssea foi a densidade mineral óssea (DMO) dos sítios corpo total menos cabeça e coluna lombar (L1-L4), em valores absolutos das densidades areais expressos em g/cm^2 e ajustados automaticamente em Z-escore pelo aparelho.

Para a avaliação da DMO foram utilizados os sítios coluna lombar (L1-L4) e corpo total menos cabeça (CT) para todos os pacientes, incluindo aqueles com mais de 20 anos de idade no momento T2. Mesmo sabendo-se que os sítios de avaliação após os 20 anos são coluna lombar e quadril, utilizou-se o corpo total como representante do osso cortical para que os exames pudessem ser comparados, como mostrado na **Figura 8**.

Figura 8. Laudos de densitometrias no momento T2 de dois pacientes do estudo.



(a)



(b)

- (a) Paciente do sexo masculino, 17,5 anos, com DM1 há 13,8 anos no momento do exame em T2.
- (b) Paciente do sexo feminino, 23 anos, com DM1 há 17,1 anos no momento do exame em T2.

A densidade mineral óssea de L1-L4 e CT foi adquirida por densitometria óssea (DXA). As avaliações densitométricas nos momentos T1 e T2 foram realizadas em uma mesma clínica privada de densitometria óssea de Brasília (Unidade de Densitometria Óssea de Brasília), sem qualquer ônus para os participantes ou para os pesquisadores, conforme termo de cortesia (**Anexo 2**).

Todos os exames foram interpretados e laudados pelos mesmos observadores, em ambos os momentos T1 e T2.

Para a interpretação da DMO, utilizou-se os critérios preconizados pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica - ISCD (SHUHART *et al*, 2019):

- . Massa óssea normal: Z escore > -2 desvio-padrão (DP)
- . Baixa massa óssea para idade e sexo: Z escore ≤ -2 desvio-padrão (DP)

Para a interpretação diagnóstica da DXA de cada paciente, utilizou-se o menor valor encontrado da DMO entre coluna lombar e corpo total menos cabeça (SHUHART *et al*, 2019).

Se na avaliação das vértebras houvesse mais de um desvio-padrão de diferença entre uma vértebra e sua subsequente/antecedente, o exame era revisitado para avaliar a necessidade ou não de excluir uma das vértebras do exame.

O coeficiente de variância do aparelho utilizado foi de 2,8%. Para avaliar se a variação na DMO de cada paciente entre os momentos T1 e T2 foi real ou se ela se encontrava dentro do intervalo normal de variância entre os exames, utilizou-se a mínima variação significativa (MVS), que é calculada, com intervalo de 95%, por:

$$MVS = \text{erro de precisão do aparelho} \times 2,77$$

Para que tenha havido aumento ou diminuição de DMO entre os exames sequenciais, é preciso que a variação seja superior à MVS.

Para o diagnóstico clínico de osteoporose no grupo estudado considerou-se a coexistência de duas condições: baixa massa óssea à DXA e a presença de uma história clinicamente significativa de fraturas, caracterizada por (a) duas ou mais fraturas de ossos longos até os 10 anos de idade ou (b) três ou mais fraturas de ossos longos até os 19 anos de idade. (SHUHART *et al*, 2019)

A presença de fratura vertebral de fragilidade, independentemente do valor da DMO e na ausência de doenças locais (como metástases ósseas) também foi considerada critério para osteoporose. (SHUHART *et al*, 2019)

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas foram registradas de forma sistemática em planilhas no programa de suporte para as análises estatísticas, *SPSS Package Version® 17.0* (**Anexo 3**).

Inicialmente aplicou-se testes estatísticos (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk) para avaliar o tipo de distribuição dos dados, se normal ou não normal.

As variáveis de distribuição normal foram descritas em termos de média e desvio-padrão ($\bar{x} \pm DP$), comparadas utilizando-se o teste *t* de Student, analisadas em conjunto pela análise de variância ANOVA e correlacionadas utilizando-se correlação de Pearson (*r*).

As variáveis de distribuição não normal foram descritas em mediana e primeiro e terceiro quartis (M_d , $Q_1;Q_3$), comparadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney, analisadas em conjunto pelo *one-way* ANOVA (Kruskal-Wallis ANOVA) e correlacionadas utilizando-se correlação de Spearman (r_s).

Apresentaram distribuição normal as seguintes variáveis: Z-escore de estatura (*Ze*), Z-escore de IMC (*ZIMC*), DMO de corpo total (*CT*), DMO de L1-L4 e A1c.

Apresentaram distribuição não normal: idades dos pacientes às avaliações e tempo de DM1.

Para a análise de correlações entre variáveis, utilizou-se correlação bivariada de Pearson ou de Spearman, com a seguinte interpretação, de acordo com valor do coeficiente de correlação (*r*):

Se $0 < r \leq 0,19$ (ou $0 > r \geq -0,19$): muito fraca

Se $0,2 \leq r \leq 0,39$ (ou $-0,2 \geq r \geq -0,39$): positiva fraca (ou negativa fraca)

Se $0,4 \leq r \leq 0,59$ (ou $-0,4 \geq r \geq -0,59$): positiva moderada (ou negativa moderada)

Se $0,6 \leq r \leq 0,79$ (ou $-0,6 \geq r \geq -0,79$): positiva forte (ou negativa forte)

Se $0,8 \leq r \leq 1,0$: (ou $-0,8 \geq r \geq -1,0$): positiva muito forte (ou negativa muito forte)

Atribuiu-se um grau de confiança 95% para a análise dos dados e significância estatística para valores de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Os resultados são apresentados de forma agrupada em seções, de acordo com a característica das variáveis analisadas em clínicas e densitométricas.

5.1 RESULTADOS ENVOLVENDO OS DADOS CLÍNICOS

A coorte estudada consistiu em 21 pacientes com DM1, sendo 13 do sexo feminino. Os dados clínicos da coorte de pacientes nos dois momentos do estudo estão apresentados na **Tabela 1**. Para se avaliar a existência de influência do sexo nas variáveis clínicas, os dados foram analisados após serem categorizados pelo sexo, como mostrado na **Tabela 2**.

Tabela 1 - Dados clínicos da coorte estudada nos momentos T1 e T2

Parâmetro	T1 (n = 21, 13 F)	T2 (n = 21, 13 F)	<i>p</i>
Idade no momento da avaliação (em anos)*	7,1 (Q ₁ : 3,6; Q ₃ : 9,1) (variação: 2,3 – 11,1)	18,5 (Q ₁ : 15,8; Q ₃ : 20) (variação: 12,8 – 23,2)	n.a.
Duração do DM1* (em anos)	2,5 (Q ₁ : 1,4; Q ₃ : 5,8) (variação: 0,4 – 9,7)	10,5 (Q ₁ : 9,4; Q ₃ : 13,5) (variação: 8,4 – 17,7)	n.a.
Estatura (Z-escore)**	0,35 ± 1,22	-0,2 ± 1,1	0,206
IMC (Z-escore)**	-0,02 ± 0,80	0,35 ± 0,87	0,153
Estadiamento Puberal de Tanner	Tanner I = 2/21 Tanner II = 19/21	Tanner IV = 3/21 Tanner V = 18/21	
A1c (%)**	8,70 ± 1,74	8,77 ± 1,72	0,902
Fraturas ósseas	0	5 (1 F) [^]	n.a.

Nota: *: valores expressos em mediana (Q₁-Q₃); **: valores expressos em média ± DP. F: sexo feminino, A1c: hemoglobina glicada; T1: primeira avaliação; T2: segunda avaliação; n.a.: não se aplica; [^]: todos com fraturas de alta energia.

Nenhum paciente apresentou baixa ou alta estatura (Z-escore de estatura < -2 DP ou > 2 DP, respectivamente). Assim, não foi necessário realizar ajuste da DMO ao Z-escore de estatura. Não se encontrou correlação entre ZIMC e tempo de DM1 (Spearman, $r_s = 0,089$; $p = 0,574$).

Tabela 2 - Dados clínicos da coorte estudada, agrupados de acordo com o sexo do paciente

Parâmetro	T1 (n = 21; 13 F)			T2 (n = 21; 13 F)			p
	F (n = 13)	M (n = 8)	p _f	F (n = 13)	M (n = 8)	p _f	
Idade à avaliação* (em anos)	6,2 (Q ₁ : 3,5; Q ₃ : 8,0) (variação: 2,3 – 10,4)	8,1 (Q ₁ : 3,9; Q ₃ : 9,8) (variação: 2,8 – 11,1)	0,671	18,6 (Q ₁ : 14,6; Q ₃ : 20) (variação: 12,8 – 23,5)	18,3 (Q ₁ : 16,6; Q ₃ : 21,3) (variação: 14,8 – 22,3)	0,601	n.a. n.a.
Tempo de DM1* (em anos)	1,8 (Q ₁ : 1,4; Q ₃ : 5,9) (variação: 0,4 – 9,7)	2,9 (Q ₁ : 1,5; Q ₃ : 5,6) (variação: 0,8 – 5,8)	0,182	9,8 (Q ₁ : 9,4; Q ₃ : 13,7) (variação: 8,4 – 17,7)	11,0 (Q ₁ : 9,5; Q ₃ : 13,6) (variação: 8,8 – 13,8)	0,201	n.a. n.a.
Estatura** (Z-escore)	-0,09 ± 0,89	1,07 ± 1,4	0,032	-0,54 ± 0,65	0,01 ± 1,4	0,152	p _{ff} = 0,719 p _{mm} = 0,011
IMC ** (Z-escore)	-0,05 ± 0,83	-0,02 ± 0,75	0,931	0,54 ± 0,72	0,04 ± 0,97	0,190	p _{ff} = 0,931 p _{mm} = 0,190
A1c(%)**	8,6 ± 1,65	8,8 ± 2,4	0,743	8,6 ± 1,3	8,9 ± 2,0	0,701	p _{ff} = 0,743 p _{mm} = 0,701

Nota: *: valores expressos em mediana (Q₁-Q₃); **valores expressos em média ± DP. F: sexo feminino; M: sexo masculino; A1c: hemoglobina glicada; n.a.: não se aplica; T1: primeira avaliação; T2: segunda avaliação; p_f: diferença entre os valores do sexo feminino e masculino; p_{ff}: diferença entre os valores de T1 e T2 para o sexo feminino; p_{mm}: diferença entre os valores de T1 e T2 para o sexo masculino.

Hábitos de Vida

Em relação aos hábitos de vida, não se observou mudança no perfil dos pacientes entre os momentos T1 e T2, como mostrado na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Comparação de hábitos de vida dos pacientes entre os momentos T1 e T2

Hábito de vida	T1 (n = 21)	T2 (n = 21)	p
Ingestão de alimentos fontes de cálcio			
.Adequada (n)	16	16	1,0
.Inadequada (n)	5	5	1,0
Atividade física			
.Sedentário (n)	5 (4 F)	11 (6 F)	0,028
.Até 3 horas por semana (n)	9 (4 F)	10 (4 F)	0,378
.Mais de 3 horas por semana (n)	7 (5 F)	0	0,002

Notas: p representa o teste de análise de diferença entre proporções; F: sexo feminino.

Não foi possível a análise das variáveis de hábitos de vida categorizadas pelo sexo, devido ao discreto número de pacientes resultantes em cada subgrupo.

A coorte de pacientes no momento T2 foi, em seguida, agrupada em dois segmentos, de acordo com o tempo de DM1, Grupo A (menos de 10 anos de DM1) e o Grupo B (dez ou mais anos de DM1). As características clínicas desses dois grupos estão apresentadas na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Dados clínicos dos grupos A e B da coorte de pacientes estudados no momento T2

Parâmetro	Grupo A (n = 9; 7 F)	Grupo B (n = 12; 6 F)	p
Idade à avaliação (em anos)*	16,5 (Q ₁ : 14,5; Q ₃ : 18,6) (variação: 12,8 - 20)	19,25 (Q ₁ : 17,25; Q ₃ : 21,3) (variação: 13 - 23,25)	n.a.
Tempo de DM1 (em anos)*	9,3 (Q ₁ : 8,7; Q ₃ : 9,7) (variação: 8,4 - 9,8)	12,8 (Q ₁ : 10,7; Q ₃ : 14,4) (variação: 10,3 - 17,7)	n.a.
Estatura (Z-escore)**	-0,29 ± 0,73	-0,28 ± 1,28	0,492
IMC (Z-escore)**	0,92 ± 0,54	-0,08 ± 0,77	0,0017
A1c (%)**	8,5 ± 1,6	9,2 ± 1,9	0,196

Nota: *: valores expressos em mediana (Q₁-Q₃); **: valores expressos em média ± DP. F: sexo feminino; A1c: hemoglobina glicada; p₁: diferença entre os valores do sexo feminino e masculino; p_{ff}: diferença entre os valores de T1 e T2 para o sexo feminino; p_{mm}: diferença entre os valores de T1 e T2 para o sexo; IMC: índice de massa corporal; n.a.: não se aplica.

Devido ao pequeno número de participantes do estudo, considerou-se apenas dois grupos. Como o intervalo entre os momentos do estudo foi de 8 anos, não foi possível uma subdivisão em categorias de tempo de DM1 em intervalos menores.

Não foi possível proceder com análises dos grupos A e B categorizados pelo sexo do paciente devido ao discreto número amostral nos subgrupos, como mostrado na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Distribuição dos participantes dos grupos A e B pelo sexo e em cada momento de avaliação

Distribuição	Grupo A (n = 9; 7 F)		Grupo B (n = 12; 6F)	
	T1 (n = 7; 7 F)	T2 (n = 1; 0 F)	T1 (n = 1; 0 F)	T2 (n = 12; 6 F)

Notas: T1: primeira avaliação; T2: segunda avaliação; F: sexo feminino.

A1c e tempo de DM1

No detalhamento da análise do padrão do controle glicêmico por meio da A1c englobando os tempos T1 e T2 do estudo, não se encontrou-se correlação entre A1c e tempo de DM1 (Spearman, $r_s = -0.1521$, $p = 0,34244$). O mesmo aconteceu ao investigar a existência de correlação entre essas variáveis apenas no T2, (Spearman, $r_s = 0.28421$, $p = 0,22458$).

Complicações do diabetes mellitus

Nenhum participante do estudo apresentou complicações microvasculares ou macrovasculares (naturalmente menos esperadas para a faixa etária) documentadas ao longo do seguimento entre T1 e T2, conforme os registros médicos dos pacientes.

5.2 RESULTADOS ENVOLVENDO A AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA

Os dados de densidade mineral óssea (DMO) de coluna lombar (L1-L4) e corpo total menos cabeça (CT) de cada um dos participantes do estudo, expressos em Z-escore, nos momentos T1 e T2 está representada na **Tabela 6** e no **Gráfico 1**.

Como a utilização da mínima variação significativa (MVS) para avaliar o real ganho ou perda de massa óssea entre os momentos T1 e T2 incorreria em erros de análise nesse grupo estudado, uma vez que se espera que haja aumento de massa óssea na fase de crescimento (em conteúdo mineral ósseo e em densidade mineral óssea), a comparação da evolução da massa

óssea dos pacientes nos dois momentos foi realizada através do delta do Z-escore da DMO, para coluna lombar e corpo total menos cabeça.

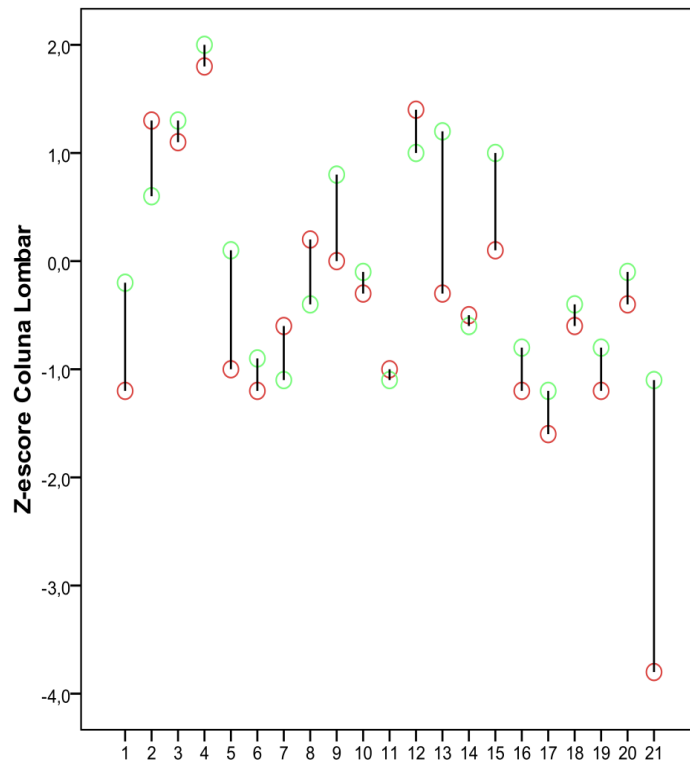
Tabela 6 - Z-escore da densidade mineral óssea dos pacientes nos tempos T1 e T2

Parâmetro	Coorte (n = 21, 13 F)			
	T1	T2	p	Delta T2-T1
Z corpo total	-0,043 ± 0,92	0,16 ± 1,16	0,292	0,21 ± 0,89
	F: -0,21 ± 0,98	F: 0,16 ± 1,16	0,388	0,3 ± 0,2
	M: 0,21 ± 0,83	M: 0,16 ± 1,25	0,927	-0,05 ± 0,57
Z L1-L4	-0,04 ± 0,95	-0,43 ± 1,23	0,319	-0,39 ± 0,78
	F: 0,1 ± 1,0	F: -0,19 ± 1,04	0,48	-0,29 ± 0,26
	M: -0,26 ± 0,78	M: -0,8 ± 1,49	0,35	-0,34 ± 0,72

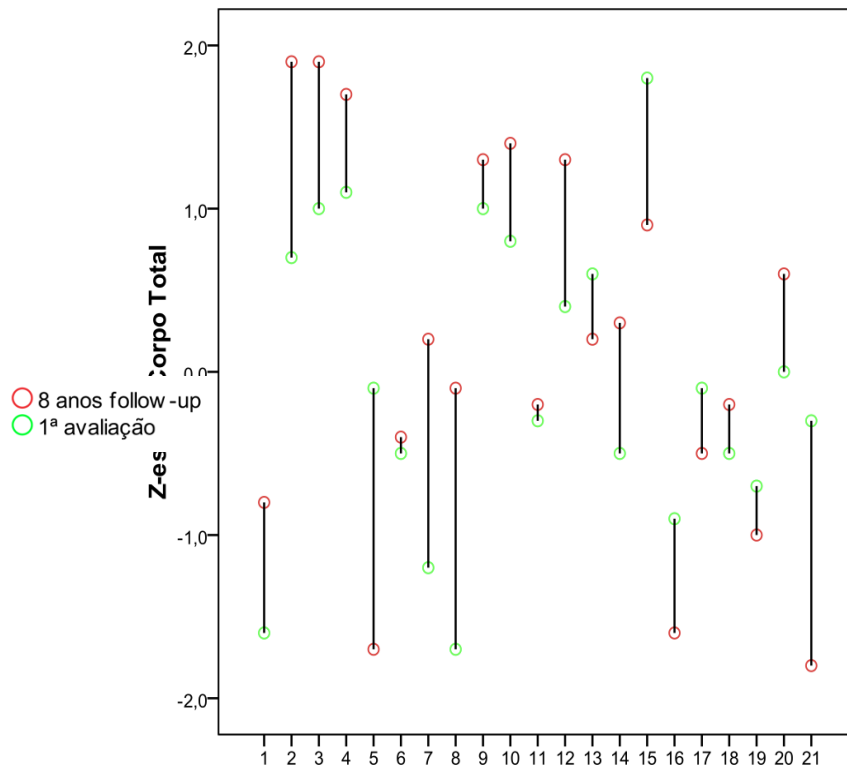
Nota: Valores apresentados em média ± desvio-padrão; F: sexo feminino; p referente à comparação entre T1 e T2.

Apesar de não se ter observado diferenças nos valores médios de Z L1-L4 e Z CT entre T1 e T2, encontrou-se diferença significativa ao se comparar o comportamento do delta de Z L1-L4 com o delta de Z CT ($p = 0,0125$), cujas variações na DMO ocorreram em intensidades e direções diferentes. Como não se constatou aumento de massa óssea em corpo total ou diminuição de massa óssea em coluna lombar entre T1 e T2 ($p = 0,292$; $p = 0,319$, respectivamente), essa análise de comparação entre os deltas dos dois sítios pode sugerir um comportamento menos favorável da DMO da coluna lombar em relação ao corpo total ao longo do período estudado.

Gráfico 1 - Evolução do Z-escore da DMO de cada participante, entre os momentos T1 e T2.



(a)



(b)

Nota: (a) Z-escore de coluna lombar (L1-L4); (b) Z-escore de corpo total menos cabeça

O comportamento dos pacientes em relação ao aumento ou diminuição de Z-DMO entre T1 e T2 está demonstrada na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Distribuição dos participantes quanto ao aumento e diminuição de Z-DMO entre T1 e T2

Sítio avaliados	Aumento de Z-DMO			Diminuição de Z-DMO		
	L1-L4	Corpo Total	L1-L4 e corpo total	L1-L4	Corpo Total	L1-L4 e corpo total
Número de pacientes	6	14	6	15	7	7

Comparou-se os parâmetros clínicos dos pacientes que tiveram diminuição no Z-DMO maior que 1 desvio-padrão entre os momentos T1 e T2 com os demais participantes (**Tabela 8**). O risco relativo de fraturas entre os indivíduos com diminuição de DMO maior que 1 DP foi de 4,25, com razão de chances (Odds Ratio) de 7,5.

Tabela 8- Características clínicas dos pacientes categorizados pela diminuição do Z-DMO

Variáveis	Pacientes com diminuição de DMO > 1 DP	Demais pacientes	<i>p</i>
N	4	17	n.a.
Idade em T2	Mediana: 17 anos	Mediana: 18,6 ano	0,419
Sexo (F / M)	2 F / 2 M	11 F / 6 M	0,294
Tempo de DM1	Mediana: 9,8 anos	Mediana: 10,7 anos	0,897
Delta Z-estatura (média ± DP)	-0,57 ± 0,83	-0,49 ± 0,8	0,867
A1c (%) (média ± DP)	T1: 9,1 ± 1,4	T1: 8,6 ± 1,8	0,64
	T2: 9,7 ± 2,5	T2: 8,5 ± 1,5	0,22
Fraturas	N = 3 / 4	N = 2 / 17	0,0076

Notas: F: sexo feminino; M: sexo masculino; DP: desvio-padrão; T1: primeira avaliação; T2: segunda avaliação.

Nenhum paciente do estudo reuniu os critérios para osteoporose na faixa etária pediátrica.

Apenas um paciente (paciente 21 do **Gráfico 1**) apresentou baixa massa óssea na coluna lombar. Esse paciente apresentava Z L1-L4 em T1 de -1,1 DP e Z L1-L4 em T2, -3,8 DP. Esse paciente sofreu fratura traumática aos 6 anos de idade, em clavícula direita, após queda da própria altura. As características clínicas desse paciente estão demonstradas no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Características clínicas do paciente 21 (**Gráfico 1**).

Variáveis	T1	T2
Idade (em anos)	9,3	17
Z-Estatura	0,59	-0,93
Z-IMC	0,72	0,77
A1c (%)	10	12,45
Atividade Física	< 2 h/semana	Sedentário
Ingestão de cálcio	Adequada	Adequada
História familiar de osteoporose	Não	Não

Em relação ao corpo total, nenhum paciente do estudo apresentou baixa massa óssea.

Cinco pacientes apresentaram fraturas ao longo do acompanhamento, todas traumáticas.

Comparou-se os parâmetros clínicos e densitométricos dos pacientes que tiveram fratura com as características dos demais participantes (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Características clínicas e densitométricas dos pacientes categorizados pela presença de fratura

Variáveis	Pacientes com fratura	Demais pacientes	<i>p</i>
N	5	16	n.a.
Idade em T2	Mediana: 18 anos	Mediana: 18,6 anos	0,419
Sexo (F / M)	1 F / 4 M	12 F / 4 M	0,0271
Tempo de DM1	Mediana: 10,8 anos	Mediana: 10,4 anos	0,711
Delta Z-estatura (média ± DP)	-0,89 ± 0,79	-0,39 ± 0,75	0,129
A1c (%) (média ± DP)	T2: 9,2 ± 2,5	T2: 8,6 ± 1,5	0,293
Z L1-L4 (média ± DP)	-1,3 ± 1,49	-0,13 ± 1,1	0,0447
Delta Z L1-L4 (média ± DP)	-1,06 ± 0,99	-0,18 ± 0,59	0,012
Z CT (média ± DP)	-0,66 ± 1,12	0,42 ± 1,1	0,034
Delta Z CT (média ± DP)	-0,82 ± 0,79	0,53 ± 0,64	0,0005

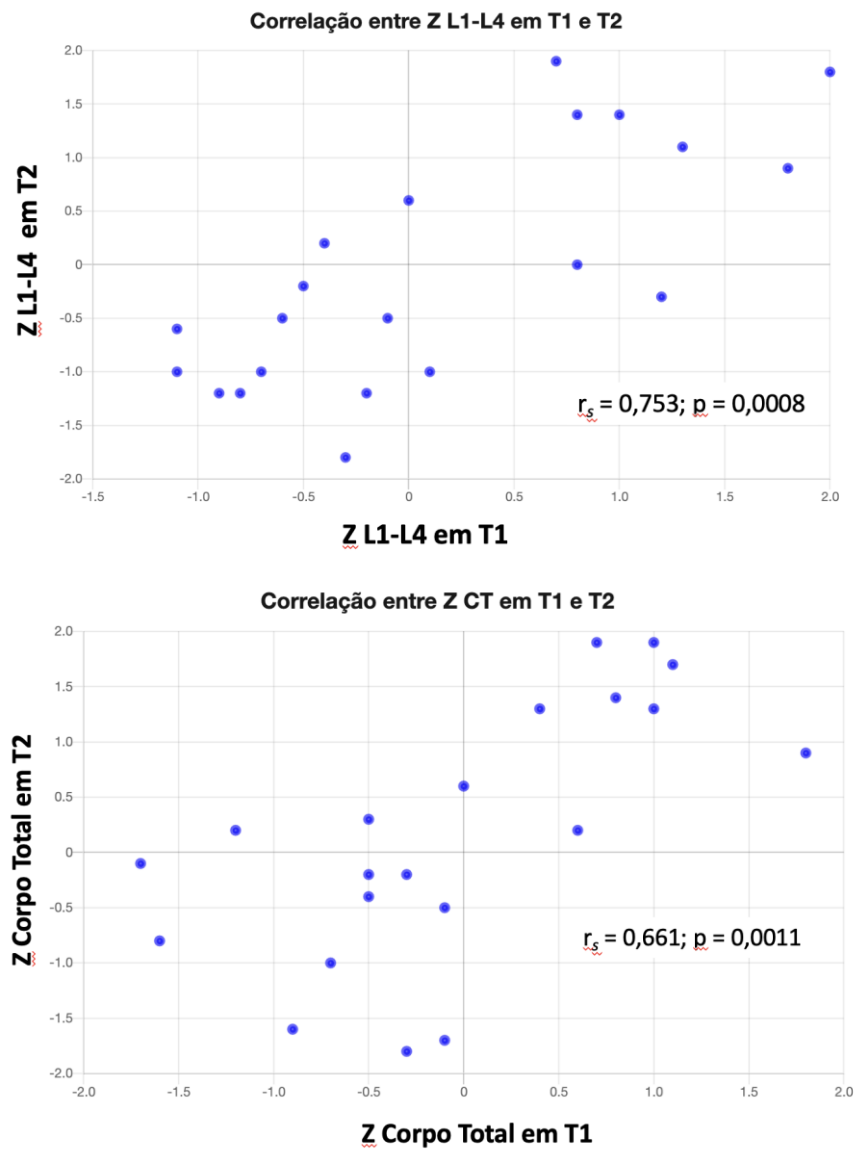
Notas: F: sexo feminino; M: sexo masculino; DP: desvio-padrão; Z L1-L4: Z da densitometria óssea da coluna lombar; Z CT: Z da densidade mineral óssea do corpo total; F: sexo feminino; M: sexo masculino.

Avaliou-se a existência de correlação entre a DMO de um mesmo sítio nos tempos T1 e T2, para entender se os valores de DMO de um determinado sítio no momento T1 poderiam ter alguma influência nos valores da DMO desse mesmo sítio no momento T2. Os resultados se encontram na **Tabela 10** e representados no **Gráfico 2**.

Tabela 10 - Correlações entre o Z da densidade mineral óssea em T1 e T2

Sítios avaliados	Correlação de Pearson (r)	p
Z L1-L4 (grupo total)	0,753	0,0008
Z L1-L4 Fem	0,804	0,009
Z L1-L4 Masc	0,707	0,049
Z CT (grupo total)	0,661	0,0011
Z CT Fem	0,669	0,012
Z CT Masc	0,708	0,049

Nota: Z L1-L4: Z da densitometria óssea da coluna lombar; Z CT: Z da densidade mineral óssea do corpo total; Fem: sexo feminino; Masc: sexo masculino.

Gráfico 2. Correlação entre Z-DMO da coluna lombar e corpo total nos tempos T1 e T2.

Nota: r: correlação de Pearson. Z L1-L4: Z-escore da DMO em L1-L4; Z corpo total: Z-escore da DMO de corpo total menos cabeça; T1: primeira avaliação; T2: segunda avaliação.

No momento T2, a coorte de pacientes foi categorizada em dois segmentos, de acordo com o tempo de DM1, Grupo A (menos de 10 anos de DM1, n = 9) e Grupo B (mais de 10 anos de DM1, n = 12). Como o intervalo entre as avaliações T1 e T2 foi de 8 anos, não seria possível fazer uma distribuição dos pacientes em intervalos menores quanto ao tempo de DM1.

A mediana de tempo de DM1 no Grupo A foi de 9,25 anos (Q₁: 8,7; Q₃:9,7; variação de 8,4 a 9,7 anos) e no Grupo B, 12,8 anos (Q₁: 10,7; Q₃: 14,4; variação de 10,3 a 17,7 anos).

Os pacientes, categorizados em grupos A e B, tiveram suas densitometrias analisadas e comparadas, assim como algumas variáveis clínicas (**Tabela 11**). Como os grupos A e B tinham tamanho discreto, não se realizou subagrupamento de acordo com o sexo.

Tabela 11 - Variáveis clínicas e densitométricas dos grupos A e B

Parâmetro	Grupo A (n = 9)	Grupo B (n = 12)	<i>p</i>
Z-escore L1-L4 em T2	-0,3± 0,94	-0,53 ± 1,45	0,672
Delta Z L1-L4 (entre T1 e T2)	-0,46 ± 0,61	-0,34 ± 0,90	0,735
Z-escore CT em T2	0,13 ± 1,08	0,18 ± 1,27	0,924
Delta Z CT (entre T1 e T2)	0,27 ± 0,82	0,17 ± 0,97	0,80
Z-escore Estatura em T2	-0,29 ± 0,74	-0,28 ± 1,28	0,98
Delta Z-estatura (entre T1 e T2)	-0,36 ± 0,79	-0,62 ± 0,78	0,46
A1c (%) em T2	8,2 ± 1,4	9,2 ± 1,9	0,215

Nota: Teste t de amostras independentes; T1: primeira avaliação; T2: segunda avaliação, L1-L4: coluna lombar L1-L4; CT: corpo total; A1c: hemoglobina glicada

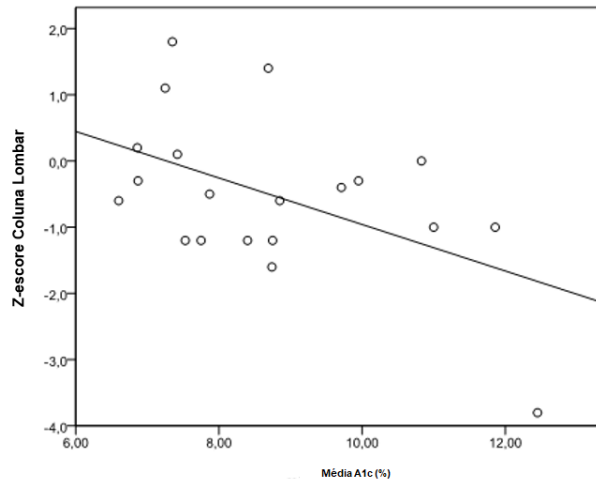
Avaliou-se a existência de correlação entre A1c e o Z-DMO no momento T2 para o grupo estudado e os resultados encontram-se na **Tabela 12**. O **Gráfico 3** ilustra a dispersão dos pontos na análise de correlação entre A1c e Z L1-L4.

Tabela 12 - Correlação entre A1c e Z-DMO para a coorte de estudo no momento T2

Variáveis	Correlação de Pearson (r)	<i>p</i>
A1c e Z L1-L4	-0,504	0,023
A1c e Z CT	-0,296	0,205

Nota: *r* = correlação de Pearson. A1c: hemoglobina glicada; Z L1-L4: densidade mineral óssea de coluna lombar L1-L4; Z CT: densidade mineral óssea de corpo total menos cabeça.

Gráfico 3 - Correlação de *Pearson* entre A1c e Z-escore de coluna lombar dos pacientes da coorte.



6 DISCUSSÃO

O impacto negativo do DM1 na qualidade da massa óssea dos pacientes é bem descrito e estudado em adultos, com dados consistentes e suportados a partir de revisões sistemáticas e meta-análises que mostram comprometimento da resistência e da qualidade da massa óssea e risco aumentado de fraturas ósseas nesse grupo quando comparado à população controle (VILACA T *et al*, 2020; THONG *et al*, 2018; SHAH *et al*, 2017). Um ponto ainda não bem esclarecido é que a ocorrência de fraturas no grupo com DM1 nem sempre está associada à baixa DMO avaliada por DXA, sugerindo que outros componentes da resistência e qualidade óssea também estejam envolvidos (MADDALONI *et al*, 2017; HOFBAUER *et al*, 2022).

Este estudo analisou, retrospectivamente, a aquisição de massa óssea em um grupo de 21 crianças e em adolescentes com DM1 a partir de duas avaliações de DXA da coluna lombar e corpo total, separadas por oito anos.

Uma revisão sistemática e meta-análise, de 2021, realizado com 46 estudos, incluindo 6.468 participantes (2.617 casos e 3.851 controles) demonstrou baixa DMO em pacientes jovens com DM1 se comparados com grupo controle por meio de diversas metodologias para avaliação de massa óssea, dentre elas DXA (LOXTON *et al*, 2021). Apesar de a DXA ser o padrão ouro para avaliação da DMO em todas as faixas etárias, há uma limitação em seus resultados por representar a densidade areal e não a real densidade volumétrica óssea (GIL-DIAZ *et al*, 2019).

6.1 ASPECTOS CLÍNICOS

6.1.1 Antropometria

Na coorte estudada não foi observada diferença estatística entre o Ze dos momentos T1 e T2. Entretanto, ao analisar a coorte pelo sexo, houve significância estatística entre os valores de Ze em T1 e em T2 para o sexo masculino, demonstrando uma perda de estatura dos meninos ao longo dos 8 anos de seguimento. Apesar de os dados do acompanhamento da estatura dos pacientes entre T1 e T2 não terem sido detalhados ao longo de todo o período, esse dado está

em consonância com os achados de Brandão *et al* (2007), no qual pacientes saudáveis com estadiamento puberal Tanner V apresentavam estatura maior que os pacientes com DM1. Entretanto, o número de pacientes do nosso estudo é pequeno para se inferir essa associação, além do fato desse achado ainda ser uma questão controversa na literatura (HOVSEPIAN *et al*, 2023; BIZARRI *et al*, 2018).

Um ponto que chama a atenção é que a coorte masculina apresenta uma média de Ze mais alta ($1,07 \pm 1,4$ DP) em T1, o que pode refletir algum viés amostral. Entretanto, a queda no Ze em T2 desse grupo foi um fato descrito, e que pode decorrer de um inadequado controle glicêmico ao longo dos anos de seguimento, apesar de essa perda estatural não ter sido observada no sexo feminino, que também apresentava um inadequado controle glicêmico.

Condições como a insulinopenia, o processo inflamatório autoimune e o mau controle glicêmico crônico podem estar envolvidos em alterações no eixo GH/IGF-1, com redução dos níveis de IGF1 e de sua proteína ligadora (IGFBP-3) e aumento do IGFBP1, contribuindo para a redução da biodisponibilidade do IGF1 e implicando em algum comprometimento da estatura final desses indivíduos, mas não em levá-los a uma baixa estatura ou estar associado preferencialmente a um comprometimento maior no sexo masculino (KAUR *et al*, 2018).

Shpitzer *et.al*, 2021, acompanharam 68 pacientes israelenses do sexo masculino que foram diagnosticados com DM1 no período de 1996 a 2009 e que eram impúberes (Tanner I) ou que já apresentavam puberdade completa (Tanner V) ao diagnóstico. Nessa coorte, foi identificado redução do Ze final nos pacientes em relação ao Ze ao início do diagnóstico e pacientes com A1c elevada tinham Ze pior em relação aos demais, e redução de 1,2 cm/ano no pico da velocidade de crescimento, se comparado aos controles.

Em relação ao ZIMC, em nossa coorte não se observou diferença nos valores médios entre os dois momentos do estudo e nem correlação entre o ZIMC e o tempo de DM1. Entretanto, há trabalhos que mostram ganho de IMC ao longo do tempo nesse grupo de pacientes (AMROUSY *et al*, 2021; LOUREIRO *et al*, 2014; VORA *et al*, 2022).

6.1.2 Avaliação da A1c

Ao se comparar a média da A1c nos momentos T1 e T2, não se encontrou diferença, assim como não se encontrou correlação entre A1c e o tempo de DM1. Na literatura há descrição de aumento significativo da A1c em pacientes com mais de cinco anos de diagnóstico de DM1, sem haver diferença entre os sexos (AMROUSY *et al*, 2021; BRANDÃO *et al*, 2007; CHOBOT *et al*, 2020; VALERIO *et al*, 2007).

Entretanto, a análise da A1c pede uma interpretação crítica, pois pode haver limitações em sua acurácia em refletir o real controle glicêmico do paciente, especialmente em situações de oscilações glicêmicas frequentes. Uma avaliação mais precisa do controle glicêmico do paciente seria o percentual de tempo que o paciente se mantém dentro da faixa glicêmica esperada, mas esse dado não estava disponível nos prontuários.

De qualquer forma, os dados da A1c média dos pacientes deste estudo, tanto em T1 como em T2 refletem controle glicêmico inadequado, especialmente em T2, quando todos os pacientes já se encontravam em uma faixa etária na qual as diretrizes orientam como meta A1c menor que 7% (RODACKI *et al*, 2023).

6.1.3 Hábitos de vida

A maioria dos pacientes da nossa coorte apresentava um bom consumo de alimentos fontes de cálcio, segundo a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria, ao passo que em estudo de revisão realizado com crianças brasileiras pré-escolares e escolares hígdas constatou-se um baixo consumo diário desse grupamento alimentar, salvo as crianças que permanecem o maior período do dia em creches e/ou escolas (GALVÃO *et al*, 2021). A nível mundial, os estudos acerca do consumo diário de cálcio na população pediátrica com DM1 são controversos (GIL-DIAZ *et al*, 2019; THONGPAENG *et al*, 2021). Nossos dados encontram suporte nos achados de Thongpaeng *et al* em 2021, os quais avaliaram 200 adolescentes, sendo 100 com DM1 e os demais do grupo controle, com mesma média de idade, mesmo nível educacional dos cuidadores, sem diferença estatística quanto ao poder aquisitivo e identificaram que os pacientes com DM1 apresentavam maior ingestão de alimentos fontes de cálcio.

Uma possível justificativa para esse achado pode estar associada ao fato de os pacientes com DM1 terem mais acesso a atendimentos multidisciplinares com a presença de nutricionistas que orientam de forma recorrente planos alimentares, a fim de assegurar o consumo diário dos diversos nutrientes necessários para essas crianças e adolescentes.

Um ponto preocupante foi a observação da piora do padrão de atividade física entre os participantes de T1 para T2, com um aumento na proporção de indivíduos sedentários. Entretanto, essa observação reflete uma tendência na população geral de crianças e adolescentes brasileiros, conforme descrito por alguns autores (SILVA *et al*, 2022; GOMES *et al*, 2022), que mostram que parte significativa não cumpre as diretrizes de tempo e intensidade de atividade física preconizados pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), com prevalência crescente de crianças e adolescentes sedentários, por múltiplos fatores, como questões de

segurança, excesso de uso de telas e dificuldade de acesso a entidades que promovam atividade física.

6.2 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E SUAS CORRELAÇÕES

Apesar do comprometimento da qualidade e da resistência óssea no paciente com DM1 ser bem documentado, os mecanismos subjacentes e o peso de cada um ainda são questões a serem mais bem compreendidas. Dados mais recentes sugerem que o comprometimento da massa óssea no paciente com DM1 se inicie já nos primeiros 20 anos de vida; que não seja só do resultado de distúrbios da DMO, mas envolva sobretudo alterações da microarquitetura óssea; e que o componente de diminuição da formação óssea seja mais intenso que o de aumento da reabsorção óssea (WEBER, 2021; Weber, SCHWARTZ, 2016).

6.2.1 Densidade mineral óssea

Na avaliação longitudinal de avaliação da massa óssea dos pacientes desta coorte de oito anos não se observou diferença estatística dos valores de Z L1-L4 e de Z CT entre os momentos T1 e T2. Entretanto, ao aprofundar o olhar para os dados densitométricos de cada paciente observou-se que a maioria deles ($n = 15/21$) apresentou diminuição do Z L1-L4 neste período de oito anos, sendo que desses, sete pacientes apresentaram diminuição da DMO para ambos os sítios analisados. Uma outra análise foi de que desse grupo com diminuição da DMO, quatro pacientes apresentaram uma diminuição maior que 1 DP, considerando pelo menos um dos sítios de análise. Nesse grupo, apesar de uma amostra pequena, a proporção de pacientes com fraturas ($3/4$) foi significativamente maior que no grupo dos outros 17 pacientes ($2/17$), podendo sugerir, que esse grau de diminuição da DMO seja um fator de maior vulnerabilidade a fraturas ósseas.

Em nossa coorte, apenas um paciente apresentou baixa massa óssea. Entretanto, o número de pacientes com diminuição de Z DMO L1-L4 entre T1 e T2 ($n = 15/21$) chama a atenção, uma vez que na faixa etária pediátrica espera-se aumento de DMO ao longo do crescimento. Esse dado pode sugerir que esse grupo de pacientes tenha apresentado um comportamento desfavorável em relação à fisiologia de aquisição de massa óssea. Como a coluna lombar é formada majoritariamente por osso trabecular, mais metabolicamente ativo que o cortical e mais

responsivo aos interferentes do metabolismo osteomineral, as vértebras parecem ser mais suscetíveis à toxicidade da hiperglicemia e a desenvolver alterações microvasculares, implicadas na gênese da doença óssea do paciente com DM1 (LOXTON *et al*, 2021; VALERIO *et al*, 2007).

Loxton *et al* (2021) em uma meta-análise de 46 estudos com cerca de 6500 participantes com DM1 menores de 20 anos identificaram prejuízo significativo na aquisição óssea no corpo total e na coluna lombar desses pacientes se comparados com o grupo controle. Entretanto, em nosso estudo não foi observada diminuição de Z CT, e sim aumento, mas sem diferença estatística. Esses achados são corroborados pela meta-análise de Hough, *et al*, (2016), na qual a redução da densidade mineral óssea foi variável em pacientes com DM1, porém expressiva quando comparada com a população não diabética. Em uma revisão sistemática recente, Craig *et.al* (2021) identificaram aumento da densidade mineral no osso cortical associada à uma redução do *turnover* ósseo ou às anomalias na glicosilação do colágeno.

O processo de aquisição de massa óssea nos ossos corticais tende a ser mais tardio se comparado com o osso trabecular e depende de outros fatores como por exemplo de carga mecânica (SAGGESE *et al*, 2002; TSENTIDIS *et al*, 2016). Assim, parece que o impacto negativo de uma doença crônica na dinâmica óssea ocorre em tempos mais prolongados de exposição à tal condição clínica. Apesar de a massa óssea observada ser normal, pacientes com DM1 tendem a ter uma redução no ganho real de massa óssea cortical sendo a massa óssea menor do que o esperado para pares hígidos da mesma idade, sexo e composição corporal, levando conseqüentemente a um menor pico de massa óssea (LOUREIRO *et al*, 2014; TSENTIDIS *et al*, 2016, VÁZQUEZ *et al*, 2008).

Alguns estudos consideram a unidade osteomuscular como uma única entidade e advogam que, apesar de inicialmente o DM1 ser um fator de risco para a formação de uma estrutura óssea reduzida, pode-se ocorrer um *catch-up* no desenvolvimento ósseo ao longo do tempo. Essa recuperação, com a normalização do tamanho areal e volumétrico do osso, ocorre em associação/adaptação ao tamanho muscular, que se desenvolve independente das condições clínicas associadas como a média de A1c, a dose de insulina e o tempo de duração do DM (BECHTOLD *et al*, 2007; PARTHASARATHY *et al*, 2016).

6.2.2 Densitometria óssea e perfil glicêmico

O estresse oxidativo decorre do desbalanço entre a produção dos radicais livres e a produção dos antioxidantes. Nos pacientes com DM, a hiperglicemia promove um aumento do estresse oxidativo por diversas vias, dentre elas a formação de espécies reativas de oxigênio nas

mitocôndrias, levando à auto-oxidação da glicose por meio da via dos polióis gerando os produtos de glicosilação avançada - AGE (FUUSAGER, *et al* 2019). Os AGEs então, formados por meio desse estado hiperglicêmico, promovem a glicosilação de diversas proteínas, como por exemplo o colágeno tipo 1. Essa reação de glicosilação não enzimática é capaz de alterar a forma e a funcionalidade dos osteoblastos induzindo a um aumento da apoptose dessas células, modificando assim a microarquitetura óssea com redução da força de resistência esquelética e predispondo a ocorrência de fraturas (LOPES *et al*, 2016; GITTE, *et al* 2019; TSENTIDIS *et al*, 2016; WEDRYCHOWICZ *et al*, 2019).

Alguns estudos relatam que apesar da densidade mineral óssea desses pacientes estar dentro da faixa de normalidade, eles apresentam ossos de espessura mais delgada secundária à hiperglicemia persistente (BECHTOLD *et al*, 2007). Ainda em Bechtold *et al*, esses dados são mais concretos na população adulta com diabetes, seja tipo 1 ou 2, sendo descrita maior incidência de fraturas por fragilidade decorrentes dessa alteração microarquitetural, sobretudo em quadril, porém poucos estudos sobre a microarquitetura óssea na faixa etária pediátrica foram realizados, entretanto, com o uso do TBS mais análises surgirão para melhor elucidar tal hipótese.

Além do estado hiperglicêmico promover modificações estruturais do arcabouço ósseo existente, pode ainda estimular a persistência de um ambiente inflamatório capaz de promover produção contínua de radicais livres de oxigênio estimulando a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-18) e TNF- α (TSENTIDIS *et al*, 2016; FRANCESCHI *et al*, 2018). Esse microambiente inflamatório afeta a sinalização de diversos fatores de transcrição responsáveis pela expressão de enzimas antioxidantes, estimulando a ativação da osteoclastogênese por meio do RANKL e reduz a mineralização óssea. Todos esses fatores estimulam a via de reabsorção óssea em detrimento à formação óssea, aumentando consequentemente a predisposição às fraturas (GITTE, *et al* 2019; VÁZQUEZ *et al*, 2008).

Considerando-se a interferência do controle glicêmico na homeostase esquelética, em nossa coorte observou-se correlação negativa moderada entre a média de A1c e o Z L1-L4, indicando que quanto maior a hemoglobina glicada do paciente, pior é a sua DMO para esse sítio. Assim, deve-se reforçar com os pacientes e seus cuidadores a importância de manter um bom controle glicêmico com a maior parte do tempo dentro do alvo a fim de se evitar, ou ao menos minimizar, as potenciais alterações no tecido mineral ósseo.

6.2.3 Densidade mineral óssea e fraturas

Os estudos mostram que o risco de fraturas em pacientes com DM1 é cerca de duas a seis vezes maior se comparado com pacientes não diabéticos, considerando mesmo sexo e idade (CAPALDI *et al*, 2020; HAMILTON *et al*, 2018; KAUR *et al*, 2018; MADSEN *et al*, 2020). Os mecanismos subjacentes a essa condição ainda não são bem compreendidos, e algumas observações sugerem que o comprometimento da qualidade e da resistência óssea em pacientes com DM1 vai além da DMO, estando associado também a alterações no tamanho e forma dos ossos e em sua microarquitetura e a outros mecanismos de vulnerabilidade, como alterações sensoriais, neuropatia diabética, comprometimento visual decorrente de retinopatia diabética e hipoglicemias que juntos promovem aumento do risco de quedas (MADSEN *et al*, 2020).

Em nosso trabalho, foram identificados cinco pacientes com fraturas não vertebrais, todas por traumas de alta energia. Quatro dos cinco pacientes eram do sexo masculino e todos os cinco com mais de dez anos de diagnóstico de DM1. Quando se comparou os dados clínicos e densitométricos do grupo que sofreu fratura com os demais participantes, encontrou-se menores deltas de Z L1-L4 e de Z CT, o que pode sugerir uma menor aquisição de massa óssea neste grupo ao longo dos oito anos. Esse dado sugere que uma maior vulnerabilidade a fraturas possa estar relacionada, entre outros aspectos, à qualidade da aquisição de massa óssea e não necessariamente a uma baixa massa óssea (Z-escore de DMO < -2 DP).

Esse número de pacientes com fraturas pode ser explicado, ao menos em parte, pelo hiato que existe entre o momento do pico de velocidade de crescimento (que ocorre entre 13 e 15 anos de idade no sexo masculino, e entre 11 e 12 anos de idade no sexo feminino) e o pico de aquisição de conteúdo mineral ósseo na adolescência (que no sexo masculino ocorre após cerca de 6 meses do pico de velocidade de crescimento e no sexo feminino, 10 meses) (FARR, KHOSLA, 2015). Esse período é caracterizado por uma vulnerabilidade óssea fisiológica e nele ocorre uma frequência maior de fraturas na população geral (BONJOUR *et al*, 2014; FARR, KHOSLA, 2015). A hipótese que propomos é de que essa vulnerabilidade a fraturas possa ser intensificada em situações em que a aquisição de massa óssea esteja comprometida, como observado nesses cinco pacientes.

Apesar de ser um grupo pequeno, o comportamento do delta de Z L1-L4 em comparação ao delta de Z CT para o grupo que fraturou foi significativamente diferente ($p = 0,0124$), evidenciando que diminuição de DMO na coluna lombar e aumento de DMO no corpo total.

Em 2016, Hough *et al*, descreveram em seu artigo de revisão que alguns grupos observaram uma tendência de correlação entre o tempo de doença e o risco de fraturas; outros relataram que o risco de fraturas está relacionado ao tempo de duração do diabetes, enquanto

outras coortes não conseguiram fazer nenhum tipo de correlação entre fraturas e o tempo de diagnóstico. Shah *et al* (2018). em seu estudo de revisão dá suporte a este achado de que pacientes diabéticos com histórico de fraturas apresentam uma redução do *turnover* ósseo, com um reparo deficiente da microarquitetura óssea se comparados com grupo controle podendo ser a causa da fragilidade óssea nessa população.

Em uma coorte inglesa, com mais de 30.000 pacientes com DM1 de todas as idades, consideraram que para cada 1% acima da A1c média o risco preditivo de fraturas era cerca de 5% maior em homens e de 11% maior em mulheres (WEBER *et al*, 2015). Além disso, constatou-se que em pacientes diabéticos as fraturas mais comuns são em extremidades e a incidência de fraturas inicia-se ainda na fase da infância e se estende por toda a vida adulta (WEBER *et al*, 2015).

Observamos nos dados de nossa coorte um risco relativo de 4,25 de fraturas entre os indivíduos com diminuição de DMO maior que 1 DP em pelo menos um dos sítios analisados. Dados esses que são próximos com aqueles apresentados por Jiao *et al* (2015), os quais descreveram que indivíduos com DM1 apresentavam cerca de 6-7 vezes maior risco de apresentarem fraturas de quadril do que pacientes com DM2. Esses autores discorrem que esse risco aumentado estaria associado à redução da densidade mineral óssea por um prejuízo na formação óssea decorrente de deficiência de insulina e de IGF-1 (JIAO, XIAO, 2015).

Em uma meta-análise de um grupo canadense, publicada em 2022, os autores observaram que quanto mais velhos eram os pacientes com DM, pior era o CMO e aBMD do corpo total. Além disso, o tempo prolongado de doença estava associado à uma redução da aBMD do corpo total de crianças e de adolescentes com DM1 (ZHENG *et al*, 2022). O comprometimento do CMO está associado à formação dos AGEs sugerindo que a exposição ao processo hiperglicêmico decorrente do DM durante a adolescência leve a um ganho subótimo no pico de massa óssea desencadeante uma fragilidade estrutural no osso trabecular (ZHENG *et al*, 2022).

Apesar de termos observado correlação negativa entre a massa óssea dos participantes e fraturas, não foi possível obter uma correlação entre fraturas e a média de A1c, devido ao pequeno número amostral. Esse dado também é bastante conflitante na literatura, pois não há uma correlação bem estabelecida entre os níveis de A1c e a ocorrência de fraturas (ZHENG *et al*, 2022). A falta de correlação pode ser explicada pelo fato de serem utilizadas várias abordagens para a utilização da A1c, como por exemplo valores médios da A1c ou apenas um valor próximo ao exame de DXA realizado (ZHENG *et al*, 2022).

6.2.4 Densidade mineral óssea e o tempo de diagnóstico de DM

Em nossa coorte observou-se correlação positiva forte entre o Z L1-L4 obtido em T1 e o obtido em T2, assim como entre o Z CT obtido em T1 e o obtido em T2, apesar de não ter havido diferenças entre as médias desses parâmetros entre T1 e T2, como já apresentado. Essa correlação positiva se manteve ao categorizar o grupo pelo sexo e significa que existe influência e interferência de uma variável (no caso Z-DMO em T1) sobre a outra (Z-DMO em T2), em outras palavras, parte do Z-DMO em T2 pode ser explicado pelo Z-DMO já observado em T1. Esse achado sinaliza que os componentes envolvidos na formação da massa óssea dos pacientes desta coorte (genéticos, metabólicos e ambientais) se mantiveram com alguma semelhança entre os dois momentos. Sabe-se que os fatores genéticos respondem por até 80% da variabilidade da massa óssea de um indivíduo, e esse impacto é inerente ao indivíduo e não modificável (RALSTON, 2010; RIVADENEIRA, MATIKE, 2016). Entretanto, os fatores metabólicos e ambientais também atuam sobre a qualidade da construção da massa óssea, mesmo em menor escala, e, muitas vezes, são fatores modificáveis.

Assim, analisando-se outros dados clínicos desta coorte que interferem na massa óssea, como a manutenção de valores elevados de A1c ao longo do tempo (que reflete o controle glicêmico do paciente) e piora do padrão de atividade física (que impacta a comunicação entre as células ósseas - osteócitos-osteoblastos-osteoclastos), entende-se que tenha havido falhas nesses cuidados em parte dos pacientes que mantiveram Z-DMO mais baixo, mas, ao mesmo tempo, manutenção de bons hábitos naqueles que obtiveram Z-DMO um pouco melhor.

Fuusager *et.al*, em 2019, avaliaram 85 pacientes com DM1 cuja média de idade era de 13,2 anos, sendo 46 pacientes masculinos, também não observaram diferença estatística entre o Z-DMO entre os sexos, apesar de haver uma tendência de níveis mais reduzidos no sexo feminino (FUUSAGER *et.al*, 2019). Em um outro estudo, realizado com 205 adolescentes, sendo 125 com DM1 e 80 controles, observou-se diferença estatisticamente significativa do conteúdo mineral ósseo da coluna lombar e do corpo total das meninas com DM1 em relação ao grupo controle e não houve significância em relação ao sexo masculino (KAUR *et al*, 2018).

Alguns fatores podem estar relacionados ao maior pico de massa óssea no sexo masculino: os homens apresentam ossos mais largos do que as mulheres, apresentam a cortical mais espessada associada à forma de deposição óssea que é na camada periosteal ao invés das mulheres que é mais na camada endosteal durante o processo puberal e o ganho de massa óssea nos meninos continua após a puberdade ao passo que nas meninas a aquisição de massa óssea é reduzida por volta dos 16 anos de idade (JANNER *et al*, 2022).

Além disso, houve o cuidado em separar a coorte em dois grupos, A e B, conforme o tempo de duração de diabetes e não foi observada diferença estatística entre o Z-escore de coluna lombar e de corpo total considerando o fator tempo diagnóstico.

Em 2018, Hamilton *et al.*, avaliaram em um período de dez anos a DMO de homens e de mulheres adultos com DM1 e observaram que em quase metade dos pacientes (número total de 48 participantes) não foi identificado redução adicional do CMO e do T-escore após o ajuste pelo IMC e pela idade, sem risco adicional de fraturas e/ou progressão de osteopenia e osteoporose, entretanto houve limitação em relação à comparação das análises densitométricas (HAMILTON *et al*, 2018). Esses dados sugerem que o comprometimento da qualidade e da resistência óssea nos pacientes com DM1 vai além da DMO e incluem alterações do tamanho e forma do osso, da microarquitetura óssea e dos parâmetros envolvidos em sua resistência (WEBER, 2021).

O único estudo longitudinal que encontramos sobre a evolução da massa óssea em adolescentes com DM1 foi com uma coorte polonesa composta por trinta e dois adolescentes e adultos jovens com DM1, com média de idade $20,5 \pm 3,93$ anos e média de tempo de diagnóstico de DM1 de $13,9 \pm 1,97$ anos. A massa óssea dos pacientes foi avaliada em dois momentos, com intervalo de 10 anos entre as análises, através de ultrassom quantitativo periférico (QUS) dos ossos das falanges proximais e distais do segundo e do quinto quirodáctilo de ambas as mãos. Não foi observada diferença estatística entre os valores dos dois períodos de análise, apesar de ter se observado uma diminuição dos valores obtidos por DXA (realizada apenas na segunda avaliação do estudo) quando comparados com a população não diabética do grupo controle (CHOBOT *et al*, 2020).

Outro estudo mostrou que crianças e adolescentes que não apresentam complicações associadas ao DM não apresentam alteração da massa óssea, entretanto tem uma aquisição reduzida da densidade mineral óssea se comparados com pares saudáveis (CAPALDI *et al*, 2020).

Bechtold *et al* (2007), acompanharam uma coorte de pacientes com DM1 por um período de 5-6 anos analisando a DMO e a área *cross-seccional* muscular e observaram que inicialmente havia um prejuízo desses parâmetros analisados com uma estabilização dos resultados no final do seguimento. Além da área *cross-seccional* muscular, pacientes com DM apresentam também ossos menores e mais fracos, representando por uma redução na área *cross-seccional* do osso e consequentemente uma área cortical mais fina e uma área medular mais fraca predispondo a uma fragilidade óssea e a um aumento na incidência de fraturas (BECHTOLD *et al* 2007). Ainda, outros trabalhos ressaltam que a perda da mineralização óssea ocorre de forma mais

abrupta no primeiro ano de diagnóstico com tendência a estabilização dos valores da densidade mineral óssea (LÉGER *et al*, 2006; LOPES *et al*, 2016; PARTHASARATHY *et al*, 2016).

A avaliação da massa óssea em pacientes pediátricos com DM1 não é uma recomendação nas diretrizes sobre diabetes. Entretanto, Zhu *et al*, em uma meta-análise publicada em 2020 com os dados de 1522 crianças e adolescentes com DM1, apresentaram dados que dão suporte à importância dessa avaliação, ao mostrarem que pacientes pediátricos com DM1 apresentavam significativamente risco para baixa massa óssea em coluna lombar, corpo total (ZHU *et al*, 2021).

Ao contrário do que existe em relação a outras complicações relacionadas ao DM1, não há diretrizes direcionadas ao acompanhamento da saúde óssea do paciente pediátrico com DM1, seja na questão de triagem seja na abordagem terapêutica. Ao menos em parte, essa questão se deve ao hiato de conhecimento em maiores detalhes sobre os aspectos metabólicos, celulares, moleculares, mecânicos e histomorfométricos envolvidos no impacto do DM1 sobre o esqueleto em formação.

A maior parte dos estudos de avaliação da massa óssea em pacientes com DM1 tem sido realizada com aquisição da DMO por DXA. Certamente, a DXA traz uma série de benefícios, ao ponto de ser indicada como método padrão para avaliação da massa óssea. Entretanto, ela não consegue diferenciar entre osso trabecular e osso cortical, e também não é capaz de fornecer dados mais específicos sobre qualidade, resistência e microarquitetura óssea, aspectos que estão envolvidos no comprometimento da saúde óssea em DM1.

Somando os aspectos apresentados nos dois parágrafos anteriores aos dados obtidos e discutidos neste estudo, e cientes das limitações inerentes ao seu desenho, entendemos ser importante o estabelecimento de parcerias clínico-científicas entre a academia e instituições que oferecem assistência médica a pacientes pediátricos com DM1 para se obter dados mais robustos para esse quebra-cabeças, em número e tempo de acompanhamento.

Enquanto isso, neste momento, espera-se que este estudo possa contribuir com evidências para que, em um futuro próximo, os profissionais de saúde e gestores de saúde pública possam oferecer uma assistência global mais qualificada à criança e ao adolescente com DM1, para que possam construir apropriadamente seu banco de massa óssea, atingir um adequado pico de massa óssea e assegurar sua saúde osteometabólica ao longo das demais etapas da vida.

Limitações do Estudo

Este estudo apresenta algumas limitações em seu desenho, com potencial de interferência na força estatística dos dados e em sua interpretação. A não aleatoriedade na seleção da amostra pode incorrer em viés de seleção de pacientes quanto a algumas características clínicas; a presença de um grupo controle para a realização da DXA permitiria uma minimização mais efetiva de outras variáveis potencialmente interferentes nos resultados da DMO, exceto pelo DM1, que é a variável em foco; o pequeno número amostral, frente à magnitude da prevalência de DM1 na população pediátrica; pouca expressão das variáveis "ingestão de alimentos fontes de cálcio" e "atividade física", pelo fato do questionário utilizado sobre esses aspectos ter permitido um alto teor de subjetividade, sendo desejável questionários que permitissem quantificação mais precisa e comparável desses componentes.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, realizado com 21 crianças, adolescentes e adultos jovens com DM1, observou-se que:

-Não houve diferenças nas características antropométricas (estatura e IMC), na média da A1c e no padrão de ingestão de alimentos fontes de cálcio entre os momentos T1 e T2 para o grupo total e para o sexo feminino. Entretanto, houve queda do Z de estatura entre os pacientes do sexo masculino entre T1 e T2.

-Houve aumento da proporção de pacientes sedentários de T1 para T2.

-Não houve correlação entre as variáveis tempo de DM1, Z-estatura, ZIMC e média da hemoglobina glicada nos tempos T1 e T2.

-Não houve mudanças no Z de estatura e do IMC e na média da hemoglobina glicada quando os pacientes foram comparados de acordo com o tempo de DM1.

-Não houve mudanças na DMO da coluna lombar e do corpo total no intervalo de oito anos, tanto para o grupo geral como quando categorizado por sexo e avaliado pelo tempo de DM1.

-Houve comportamento menos favorável de aquisição de DMO de coluna lombar do em relação à DMO de corpo total entre os momentos T1 e T2.

-Houve correlação positiva forte entre os valores de Z de DMO de coluna lombar nos momentos T1 e T2, assim como entre o Z de DMO de corpo total em T1 e em T2.

-O risco relativo de fraturas entre os indivíduos com diminuição de DMO maior que 1 desvio-padrão foi de 4,25 em relação aos demais indivíduos.

-Cinco pacientes apresentaram fraturas ósseas de alta energia. Esse grupo de pacientes apresentou, em T2, valores significativamente menores da DMO de coluna lombar e corpo total do que o grupo sem fratura, assim como maior queda no valor médio da DMO desses sítios entre T1 e T2.

REFERÊNCIAS

- ALPER, C. A.; LARSEN, C. E.; TRAUTWEIN, M. R.; ALFORD, D. R. A stochastic epigenetic Mendelian oligogenic disease model for type 1 diabetes. **J Autoimmun**, v. 96, p. 123-133, jan. 2019.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. **Diabetes Care** 1. 2024; 47 (Supplement_1): S20–S42.
- AMROUSY, D. E.; AFIFY, D. E.; SHABANA, A. Relationship between bone turnover markers and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. **Pediatric Research**, v. 89, p. 878-881, 2021.
- ASCHNER, P.; AGUILAR-SALINAS, C.; AGUIRRE, L.; FRANCO, L.; GAGLIARDINO, J.; DE LAPERTOSA, S. G.; SECLÉN, S.; VINOCOUR, M. Diabetes in South and Central America: an update. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, p. 238-243, 2014.
- BECHTOLD, S.; PUTZKER, S.; BONFIG, W.; FUCHS, O.; DIRLENBACH, I.; SCHWARZ, H. P. Bone size normalizes with age in children and adolescents with type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 30 (8), p. 2046-2050, 2007.
- BERGER, C.; GOLTZMAN, D.; LANGSETMO, L.; JOSEPH, L.; JACKSON, S.; KREIGER, N.; *et al.* Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. **J Bone Miner Res**, v. 25(9), p. 1948-1957, 2010.
- BJORNSTAD, P.; DART, A.; DONAGHUE, K. C.; DOST, A.; FELDMAN, E. L.; TAN, G. S.; WADWA, R. P.; ZABEEN, B.; MARCOVECCHIO, M. L. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. **Pediatr Diabetes**, v. 23(8), p.1432-1450, dec. 2022.
- BONJOUR, J. P.; CHEVALLEY, T.; FERRARI, S.; RIZZOLI, R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. **Salud Publica Mex**, v. 51, s. 1, p. 5-17.
- BOSKEY, A.; ROBEY, P. The Composition of Bone. In: Bilezikian JP, ed. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 9th ed. John Wiley & Sons, Inc; 2018:84-92:chap 11.
- BORCHERS, A. T.; UIBO, R.; GERSHWIN, M. E. The geoepidemiology of type 1 diabetes. **Autoimmun Rev**, v. 9(5):A, p. 355-365, 2010.
- BRANDAO, F. R.; VICENTE, E. J.; DALTRO, C. H.; SACRAMENTO, M.; MOREIRA, A.; ADAN, L. Bone metabolism is linked to disease duration and metabolic control in type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 78, p. 334-339, 2007.
- BRANDI, M. L. Microarchitecture, the key to bone quality. **Rheumatology (Oxford)**, v. 48, s. 4, p. 3-8, 2009.
- BRUNETTI, G.; D'AMATO, G.; DE SANTIS, S.; GRANO, M.; FAIENZA, M. F. Mechanisms of altered bone remodeling in children with type 1 diabetes. **World J Diabetes**, v.12, p. 997-1009, jul. 2021.
- BUTALIA, S.; KAPLAN, G. G.; KHOKHAR, B.; HAUBRICH, S.; RABI, D. M. The Challenges of Identifying Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: In Search of the Holy Grail. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 13, p. 4885-4895, 2020.
- CAPALDI, N., KAO, K. T.; GRAINGER, K. C.; JOSEPH, S.; SHEPHERD, S.; MASON, A.; WONG, S. C. Feasibility of Dual Energy X-Ray Absorptiometry Based Images for Measurement of Height, Sitting Height, and Leg Length in Children. **J Clin Densitom**, v. 23(3), p. 472-481, 2020.

CASTRO, L.C.G. **Tendência temporal de idade de início do diabetes mellitus tipo 1 no período de 1981 a 2010 no Distrito Federal**. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/19527> (último acesso em 10 de janeiro de 2024).

CHAWLA, A.; CHAWLA, R.; JAGGI, S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? **Indian J Endocrinol Metab**, v. 20(4), p. 546-551, 2016.

CHOBOT, A.; JANOTA, O.; BAŁ-DRABIK, K.; POLANSKA, J.; PLUSKIEWICZ, W. Bone status in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a 10-year longitudinal study. **Endokrynologia Polska**, v. 71(6), p. 532-538, 2020.

CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 3, s. 3, p. 131-139, 2008.

DALLAS, S. L.; PRIDEAUX, M.; BONEWALD, L. F. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. **Endocr Rev**, v. 34(5), p. 658-90, out. 2013.

DEMPSTER D.W. Anatomy and functions of the adult skeleton. In: Favus MJ et al. eds. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th edn. Washington, DC: **American Society for Bone and Mineral Research**, 2006:7-11.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **Lancet**, v. 391(10138), p. 2449-2462, 2018.

DIXIT, M.; LIU, Z.; POUDEL, S. B.; YILDIRIM, G.; ZHANG, Y. Z.; MEHTA, S.; MURIK, O.; ALTARESCU, G.; KOBAYASHI, Y.; SHIMIZU, E.; SCHAFFLER, M. B.; YAKAR, S. Skeletal Response to Insulin in the, Naturally Occurring Type 1 Diabetes Mellitus Mouse Model. **JBMR Plus**, v. 5, e. 10483, mar. 2021.

EDWARDS, M.; KUDZINSKAS, A.; ALAZAWI, A.; HUGHES, W.; GOODALL, R.; HARBINSON, E.; SALCICCIOLI, J.; MARSHALL, D.; SHALHOUB, J. Type 1 diabetes mellitus disease burden in high health expenditure countries between 1990 and 2019. **Diab Vasc Dis Res**, v. 20(6) 14791641231221763, dez. 2023.

ELLEER-VAINICHER, C.; ZHUKOUSKAYA, V. V.; TOLKACHEV, Y. V.; KORITKO, S. S.; CAIROLI, E.; GROSSI, E.; BECK-PECCOZ, P.; *et al.* Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. **Diabetes Care**, v. 34, p. 2186-2191, 2011.

FRANCESCHI, R.; LONGHI, S.; CAUVIN, V.; FASSIO, A.; GALLO, G.; LUPI, F.; REINSTADLER, P.; FANOLLA, A. GATTI. D.; RADETTI, G. Bone Geometry, Quality, and Bone Markers in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. **Calcified Tissue International**, v. 102, p. 657-665, 2018.

FRÖHLICH-REITERER, E.; ELBARBARY, N. S.; SIMMONS, K.; BUCKINGHAM, B.; HUMAYUN, K. N.; JOHANNSEN, J.; HOLL, R. W.; BETZ, S.; MAHMUD, F. H. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. **Pediatr Diabetes**, v. 23(8), p. 1451-1467, dez. 2022.

FUUSAGER, G. B.; CHRISTESEN, H. T.; MILANDT, N.; SCHOU, A. J. Glycemic control and bone mineral density in children and adolescents with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 20, p. 629-636, 2019.

GALVÃO, R. A., PAVONA B., MORÁNA M. C. B., BARBINA M. V. C., MARTIMBIANCOA A.L.C., NETO G. P. C. Dietary calcium intake in Brazilian preschoolers and schoolchildren: review of the literature. **Rev Paul Pediatr**. v.41: e2021253, 2021.

GANI L.U, SRITARA C., BLANK R.D, CHEN W., GILMOUR J., DHALI WAL R., GILL R. Follow-up bone mineral density testing: 2023 official positions of the International Society for Clinical Densitometry. **J Clin Densitom.** v. 27(1), p. 101440, 2023.

GIL-DIAZ, M.C.; RAYNOR, J.; O'BRIEN, K. O.; SCHWARTZ, G. J.; WEBER, D. R. Systematic Review: Associations of Calcium Intake, Vitamin D Intake, and Physical Activity on Skeletal Outcomes in People with Type 1 Diabetes Mellitus. **Acta Diabetol**, v. 56(10), p. 1091-1102, 2019.

GOMBER, A.; WARD, Z. J.; ROSS, C.; OWAIS, M.; MITA, C.; YEH, J. M.; REDDY, C. L.; ATUN, R. Variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents by world region and country income group: A scoping review. **PLOS Glob Public Health**, v. 2(11), e. 0001099, 2022.

GREEN, A.; HEDE, S.M.; PATTERSEN, C. C.; WILD, S. H.; IMPERATORE, G.; ROGLIC, G.; BERAN, D. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. **Diabetologia**, v. 64, p. 2741-2750, 2021.

GREGORY, G. A.; ROBINSON, T. I. G.; LINKLATER, S. E.; *et al.* Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 10(10), p. 741-760. 2022.

HAMILTON, E. J.; DRINKWATER, J. J.; CHUBB, S. A. P.; RAKIC, V.; KAMBER, N.; ZHU, K.; PRINCE, R. L.; DAVIS, W. A.; DAVIS, T. M. E. A 10-year prospective study of bone mineral density and bone turnover in males and females with type 1 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 103(9), p. 3531-3539, set. 2018.

HALPER-STROMBERG, E.; GALLO, T.; CHAMPAKANATH, A.; TAKI, I.; REWERS, M.; SNELL-BERGEON, J.; FROHNERT, B. I.; SHAH, V. N. Bone mineral density across the lifespan in patients with type 1 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 105(3), p. 746-753, 2020.

HARJUTSALO V., SUND R., KNIP M., GROOP P.H. Incidence of type 1 diabetes in Finland. **JAMA**. v.310(4), p. 427-428, 2013.

HEMMINKI, K.; LI, X.; SUNDQUIST, J.; SUNDQUIST, K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. **Diabetologia**, v. 52(9), p. 1820-1828, 2009.

HENWOOD, M. J.; BINKOVITZ, L. Update on pediatric bone health. **JAOA**, v. 109(1), p. 5-9, 2020.

HOUGH, F. S.; PIERROZ, D. D.; COOPER, C.; FERRARI, S. L.; IOF, C. S. A. Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. **Eur J Endocrinol**, v. 174, p. 127-138, 2016.

HYTTINEN, V.; KAPRIO, J.; KINMUNEN, L.; KOSKENVUO, M.; TUOMILEHTO, J. Genetic Liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young finnis twin pair: a nationwide follow-up study. **Diabetes**, v. 52, p. 1052-1055, 2003

IDF Diabetes Atlas 2021 - IDF Diabetes Atlas. **International Diabetes Federation**. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. <https://www.diabetesatlas.org>. Acessado em 15 de Janeiro de 2024. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>

IMPERATORE, G.; MAYER-DAVIS, E. J.; ORCHARD, T. J.; ZHONG, V. W.; Prevalence and Incidence of Type 1 Diabetes Among Children and Adults in the United States and Comparison With Non-U.S. Countries. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE,

editors. **Diabetes in America**. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 2

INSEL, R. A.; DUNNE, J. L.; ATKINSON, M. A.; *et al.* Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 38(10), p. 1964-1974, 2015.

JAMES, S.; GALLAGHER, R.; DUNBABIN, J.; PERRY, L. Prevalence of vascular complications and factors predictive of their development in young adults with type 1 diabetes: systematic literature review. **BMC Res Notes**, v. 2, s.7, p. 593, set. 2014

JANNER, M.; SANER, C. Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Bone Health in Children. **Horm Res Paediatr**, v. 95, p. 205-214, 2022.

JIAO, H.; XIAO, E.; GRAVES, D. T. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. **Curr Osteoporos Rep**, v. 13, p. 327-335, 2015.

KAUR H.; JOSHEE P.; FRANQUEMONT, S.; BAUMGARTNER, A.; THURSTON, J.; PYLE, L.; NADEAU, K. J.; SHAH, V. N. Bone mineral content and bone density is lower in adolescents with type 1 diabetes: A brief report from the RESISTANT and EMERALD studies. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v.32(10), p. 931-933, 2018.

KUUSELA, S.; KESKINEN, P.; POKKA, T.; KNIP, M.; LLONE, J.; VÄHÄSALO, P.; VEIJOLA, R. Extended family history of type 1 diabetes in HLA-predisposed children with and without islet autoantibodies. **Pediatr Diabetes**, v. 21, p. 1447-1456, 2020.

KRUEGER, D.; TANNER, S. B.; SZALAT, A.; MALABANAN, A.; PROUT, T.; LAU, A.; ROSEN, H. N.; SHUHART, C. DXA Reporting Updates: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. **J Clin Densitom**, v. 2;27(1), p101437, 2023

LAMB, M. M.; MILLER, M.; SEIFERT, J. A. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. **Pediatr Diabetes**, v. 16, p. 31–38, 2015.

LÉGER, J.; MARINOVIC, D.; ALBERTI, C.; DORGERET, S.; CHEVENNE, D.; MARCHAL, C.L.; *et al.* Lower Bone Mineral Content in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Is Linked to Female Sex, Low Insulin-Like Growth Factor Type I Levels, and High Insulin Requirement. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91 (10), p. 3947-3953, 2006.

LERNMARK, A.; POCIOT, F. Genetic risk factors for type 1 diabetes. **Lancet**, v. 387, p. 2331-2339, 2016.

LERNMARA, A.; REGNELL, S. E. The environment and the origins of islet autoimmunity and Type 1 diabetes. **Diabet Med**. v. 30, p. 155-160, 2013.

LIBMAN, I.; HAYNES, A.; LYONS, S.; PRADEEP, P.; RWAGASOR, E.; TUNG, J. Y.; JEFFERIES, C. A.; ORAM, R. A.; DABELEA, D.; CRAIG, M. E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr Diabetes**, v. 23(8), p.1160-1174, 2022.

LOPES, F. S. C.; BORGES, J. L. C.; SAMPAIO, M.; BARBOSA, M. E. Bone mass in type 1 diabetes mellitus. **Rheumatol Orthop Med**, v.1(1), p. 1-4, 2016.

- LOUREIRO, M.B.; URURAHY, M. A. G.; FREIRE-NETO, F. P.; OLIVEIRA, G. H. M.; DUARTE, V. M. G.; LUCHESSI, A. D.; *et al.* Low bone mineral density is associated to poor glycemic control and increased OPG expression in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, p. 452-457, 2014.
- LOXTON, P.; NARAYAN, K.; MUNNS, C.; CRAIG, M. Bone Mineral Density and Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 44 p.1898-1905, 2021.
- LU, J.; SHIN, Y.; YEN, M. S.; SUN, S. S. Peak Bone Mass and Patterns of Change in Total Bone Mineral Density and Bone Mineral Contents From Childhood Into Young Adulthood. **J Clin Densitom**, v. 19(2), p. 180-191, 2016.
- MADDALONI, E.; D'EON, S.; HASTINGS, S.; TINSLEY, L. J.; NAPOLI, N.; KHAMAISI, M.; BOUXSEIN, M. L.; FOU DA, S. M. R.; KEENAN, H. A. Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years. **Acta Diabetol**, v. 54(5), p. 479-488, 2017.
- MADSEN, J. O. B.; HERSKIN, C. W.; ZERAHN, B.; JØRGENSEN, N. R.; OLSEN, B. S.; POCIOT, F.; JOHANNESSEN, J. Decreased markers of bone turnover in children and adolescents with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 21, p. 505-514, mai. 2020.
- MAYER-DAVIS, E. J.; LAWRENCE, J. M.; DABELEA, D.; *ET AL.* Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. **N Engl J Med**, v. 376, p. 1419–1429, 2017.
- MCCORMACK, S. E.; COUSMINER, D. L.; CHESI, A.; MITCHELL, J. A.; ROY, S. M.; KALKWARF, H. J.; LAPPE, J. M.; GILSANZ, V.; OBERFIELD, S. E.; SHEPHERD, J. A.; WINER, K. K.; KELLY, A.; GRANT, S. F.; ZEMEL, B. S. Association Between Linear Growth and Bone Accrual in a Diverse Cohort of Children and Adolescents. **JAMA Pediatr**, v. 05 171(9), e. 171769, set. 2017.
- MERLOTTI, D.; GENNARI, L.; DOTTA, F.; LAURO, D.; NUTI, R. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 20, p. 683-690, 2010.
- NAPOLI, N.; CONTE, C. Bone fragility in type 1 diabetes: new insights and future steps. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 10(7), p. 475-476, 2022.
- NEGRATO, C. A.; DIAS, J. P. L.; TEIXEIRA, M. F.; DIAS, A.; SALGADO, M. H.; LAURIS, J. R. Temporal trends in incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. **J Endocrinol Invest**, v.33, p. 373-377, 2010.
- NEGRATO, C. A.; LAURIS, J. R. P.; SAGGIORO, I. B.; CORRADINI, C. M.; BORGES, P. R.; CRÊS, M. C.; JUNIOR, A. L.; GUEDES, M. F. S.; GOMES, M. B. Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in Bauru, Brazil. **Diabetes Res Clin Pract**, v.127, p.198-204, 2017.
- NGUYEN, C.; VARNEY, M. D.; HARRISON, L. C.; MORAHAN, G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. **Diabetes**, v. 62(6), p. 2135-2140, 2013.
- PAN, R.; ZHANG, Y.; ZHAO, Y. Trabecular bone score in type 1 diabetes: a meta-analysis of cross-sectional studies. **J Orthop Surg Res**, v. 18(1), p. 794.
- PARTHASARATHY, L. S.; KHADILKAR, V. V.; CHIPLONKAR, A. S.; MUGHAL, M. Z.; KHADILKAR, A. V. Bone status of Indian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Bone**, v. 82, p. 16-20, 2016.
- PASCHOU, S. A.; PAPADOPOULOU-MARKETOU, N.; CHROUSOS, G. P.; KANAKA-GANTENBEIN, C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. **Endocr Connect**, v. 7(1) p. 38-46, 2018.

- RAISINGANI, M.; PRENNET, B.; KPHN, B.; YAKAR, S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm IGF Res*, v.34, p. 13-21, 2017.
- RAJSFUS, B. F.; MOHANA-BORGES, R.; ALLONSO, D. Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus. *Heliyon*, v. 9(4), E. 15021, 2023
- REGNELL, S. E.; LERNMARK, A. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetol*, v. 60, p. 1370-1381, 2017.
- Rodacki, M.; Teles, M.; Gabbay, M. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022**. Sociedade Brasileira de Diabetes.
- RODRIGUEZ-CALVO, T.; SABOURI, S.; ANQUETIL, F.; VON HERRATH, M. G. The viral paradigm in type 1 diabetes: who are the main suspects? *Autoimmun Rev*, v. 15, p. 964-969, 2016
- SAEEDI P., PETERSOHN I., SALPEA P., MALANDA B., KARURANGA S., UNWIN N., COLAGIURI S., GUARIGUATA L., MOTALA A.A., OGURTSOVA K, SHAW JE, BRIGHT D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*.v. 157, p.107843, 2019
- SAGGESE, G.; BARONCELLI, G. I.; BERTELLONI, S. Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 16(1), p. 53-64, 2002.
- SAHA, M. T.; SIEVÄNEN, H.; SALO, M. K.; TULOKAS, S.; SAHA, H. H. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos Int*, v. 20, p. 1401–1406, 2009.
- SEWING, L.; POTASSO, L.; BAUMANN, S.; SCHENK, D.; GAZOZCU, F.; LIPPUNER, K.; KRAENZLIN, M.; ZYSSET, P.; MEIER, C. Bone Microarchitecture and Strength in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Bone Miner Res*, v. 37(5), p. 837-847, 2022.
- SHAH, V. N.; CARPENTER, R. D.; FERGUSON, V. L.; SCHWARTZ, A. V. Bone health in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, v. 25(4), p. 231-236, ago. 2018.
- SHAH, V. N.; HARRALL, K. K.; SHAH, C. S.; *ET AL*. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporos Int*, v. 28, p. 2601–2610, 2017.
- SHAWN N.; ADAMS J.; STEVENS M. National Osteoporosis Society. A practical guide in bone densitometry in Children. 2004. <https://theros.org.uk/media/wcldknah/ros-bone-densitometry-in-children-november-2004.pdf>. (último acesso em 22 de janeiro de 2024).
- SHPITZER, H.; LAZAR, L.; SHALITIN, S.; PHILLIP, M.; DE VRIES, L. Good glycemic control at puberty in boys with type 1 diabetes is important for final height. *J Diabetes*, v. 13, p. 998-1006, 2021.
- SHUHART, C. R.; YEAP, S. S.; ANDERSON, P. A.; JANKOWSKI, L. G.; LEWIECKI, E. M.; MORSE, L. R.; ROSEN, H. N.; WEBER, D. R.; ZEMEL, B. S.; SHEPHERD, J. A. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*, v. 22, p. 453-471, 2019.

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L.; GROOP, P. H.; HANDELSMAN, Y.; INSEL, R. A.; MATHIEU, C.; MCELVAINE, A. T.; PALMER, J. P.; PUGLIESE, A.; SCHATZ, D. A.; SOSENKO, J. M.; WILDING, J. P.; RATNER, R. E. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66(2), p. 241-255, 2017.

Sociedade Brasileira de Pediatria – Departamento de Nutrologia. Manual de Alimentação: orientações para alimentação do lactente ao adolescente, na escola, na gestante, na prevenção de doenças e segurança alimentar / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. – 5ª. ed. - São Paulo: SBP, 2021.

Sociedade Brasileira de Pediatria – Grupo de Trabalho em Atividade Física. Manual de Orientação: Atividade Física na Infância e Adolescência / Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: SBP, 2017.

SOLTESZ, G. Worldwide childhood type 1 diabetes epidemiology. **Endocrinol Nutr**, v. 56(4), p. 53-55, 2009.

SØRGJERD, E. P. Type 1 Diabetes-related Autoantibodies in Different Forms of Diabetes. **Curr Diabetes Rev**, v15(3), p. 199-204, 2019.

SOYSA, N.S.; ALLES, N.; AOKI, K.; OHYA, K. Osteoclast formation and differentiation: an overview. **J Med Dent Sci**, v. 59(3), p. 65-74, 2012.

STENE, L. C.; NORRIS, J. M. REWERS M.J. Risk Factors for Type 1 Diabetes. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, Wexler DJ, Cefalu WT, editors. Diabetes in America [Internet]. Bethesda (MD): **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)** PMID: 38117928.

SUN, H.; SAEEDI, P.; KARURANGA, S.; PINKEPANK, M.; OGURTSOVA, K.; DUNCAN, B. B.; STEIN, C.; BASIT, A.; CHAN, J. C. N.; MBANYA, J. C.; PAVKOV, M. E.; RAMACHANDARAN, A.; WILD, S. H.; JAMES, S.; HERMAN, W. H.; ZHANG, P.; BOMMER, C.; KUO, S.; BOYKO, E. J.; MAGLIANO, D. J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 183, p. 109-119, 2022.

TANNER, J. M. **Growth at adolescence**. Oxford, UK: Blackwell, p. 28-39, 1978.

THOMPSON, P. J.; PIPELLA, J.; RUTTER, G. A.; GAISANO, H. Y.; SANTAMARIA, P. Islet autoimmunity in human type 1 diabetes: initiation and progression from the perspective of the beta cell. **Diabetologia**, v. 66(11), p. 1971-1982, 2023.

THONG, E. P.; HERATH, M.; WEBER, D. R.; *ET AL*. Fracture risk in young and middle-aged adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Clin Endocrinol**, v. 89, p. 314-323, 2018.

THONGPAENG, S.; SORNCHAROEN, P.; PREECHASUK, L.; SANTIPRABHOB, J. Dietary Intake and Physical Activity of Thai Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. **Nutrients**, v. 14, p. 5169, 2022.

TSENTIDIS, C.; GOURGIOTIS, D.; KOSSIVA1, L.; DOULGERAKI, A.; MARMARINOS, A.; GALLI-TSINOPOULOU, A.; *ET AL*. Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: a multivariate cross-sectional analysis. **Osteoporos Int**, v. 27(4), p. 1631-1643, 2016.

TONNA, S.; SIMS, N. A. Talking among Ourselves: Paracrine Control of Bone Formation within the Osteoblast Lineage. **Calcif Tissue Int**, v. 94(1), p. 35-45, 2014.

TUOMILEHTO, J.; OGLE, G. D.; LUND-BLIX, N. A.; STENE, L. C. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. **Pediatr Endocrinol Rev**, v. 17(1), p. 198-209, 2020.

TURTINEN, M.; HÄRKÖNEN, T.; PARKKOLA, A.; ILONEN, J.; KNIP, M. Finnish Pediatric Diabetes Register. Characteristics of familial type 1 diabetes: effects of the relationship to the affected family member on phenotype and genotype at diagnosis. **Diabetologia**, v.62(11), p. 2025-2039, 2019.

UDAGAWA, N.; KOIDE, M.; NAKAMURA, M.; NAKAMICHI, Y.; YAMASHITA, T.; UEHARA, S.; KOBAYASHI, Y.; FURUYA, Y.; YASUDA, H.; FUKUDA, C.; TSUDA, E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. **J Bone Miner Metab**, v. 39(1), p. 19-26, jan. 2021.

VALERIO, G.; DEL PUENTE, A.; ESPOSITO-DEL PUENTE, A.; BUONO, P.; MOZZILLO, E.; FRANZESE, A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Horm Res**, v. 58, p. 266-272, 2002.

VÁZQUEZ, G. M. A.; MARÍN, P. J. M.; MONTOYA, G. M. J.; MORUNO, G. R. M.; ARGÜELLES, M. F.; PÉREZ, C. R. Evolución de la masa ósea durante la infancia y adolescencia en niños con diabetes mellitus tipo 1. **Med Clin (Barc)**, v. 130(14), p. 526-530, 2008.

VILACA, T.; SCHINI, M.; HARNAN, S.; SUTTON, A.; POKU, E.; ALLEN, I. E.; CUMMINGS, S. R.; EASTELL, R. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. **Bone**, 137:115457. doi: 10.1016/j.bone.2020.115457, 2020.

VORA, K. A.; MUNNS, C. F.; DONAGHUE, K. C.; CRAIG, M.E.; BRIODY, J.; BENITEZ-AGUIRRE, P. Childhood type 1 diabetes is associated with abnormal bone development. **Pediatr Diabetes**, v. 23, p. 773-782, 2022.

WALSH, J. S.; HENRY, Y. M.; FATAYERJI, D.; EASTELL, R. Lumbar spine peak bone mass and bone turnover in men and women: a longitudinal study. **Osteoporos Int**, v. 20(3), p. 355-362, 2009.

WEBER, D. R.; BOYCE, A.; GORDON, C.; HÖGLER, W.; KECSKEMETHY, H. H.; MISRA, M.; SWOLIN-EIDE, D.; TEBBEN, P.; WARD, L. M.; WASSERMAN, H.; SHUHART, C.; ZEMEL, B. S. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. **J Clin Densitom**, v. 22(4), p. 567-589, 2019.

WEBER, D. R.; HAYNES, K.; LEONARD, M. B.; WILLI, S. M.; DENBURG, M. R. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). **Diabetes Care**, v. 38, p. 1913-1920, 2015.

WEDRYCHOWICZ, A.; SZTEFKO, H.; STARZYK, J. B. Sclerostin and its significance for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1D). **Bone**, v. 120, p. 387-392, 2019.

World Health Organization. Improving diabetes outcomes for all, a hundred years on from the discovery of insulin: report of the Global Diabetes Summit. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

XIA, Y.; XIE, Z.; HUANG, G.; ZHOU, Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 35(1), e3075, 2019.

XHU, Q., XU, J., ZHOU, M., LIAN, X., XU, J., SHI, J. Association between type 1 diabetes mellitus and reduced bone mineral density in children: a meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 32(6), p.1143-1152, 2021.

YAMAMOTO, M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength. **Endocrine Journal**, v.62(4), p. 299-308, 2015.

UDAGAWA, N.; KOIDE, M.; NAKAMURA, M.; NAKAMICHI, Y.; YAMASHITA, T.; UEHARA, S.; KOBAYASHI, Y.; FURUYA, Y.; YASUDA, H.; FUKUDA, C.; TSUDA, E. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. **J Bone Miner Metab**, v. 39, p. 19-26, 2021.

ZAIDI, M.; KIM, SE-MIN; MATHEW, M.; KORKMAZ, F.; SULTANA, F. M.; MIYASHITA, S.; GUMEROVA, A. A.; FROLINGER, T.; MOLDAVSKI, O.; BARAK, O.; PALLAPATI, A.; ROJEKAR, S.; CAMINIS, J.; GINZBURG, Y.; RYU, V.; DAVIES, T. F.; LIZNEVA, D.; ROSEN, C. J.; YUEN, T. Bone circuitry and interorgan skeletal crosstalk. **eLife** 12:e83142, doi: 10.7554/eLife.83142, 2023.

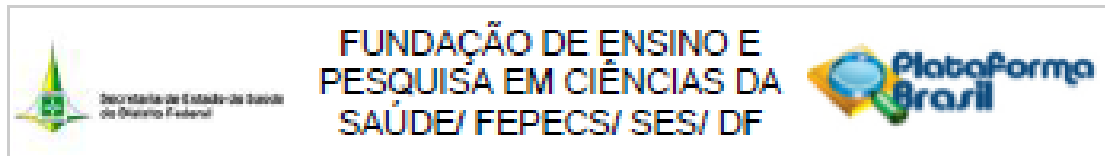
ZEMEL, B. S.; LEONARD, M. B.; KELLY, A.; LAPPE, J. M.; GILSANZ, V.; OBERFIELD, S.; MAHBOUBI, S.; SHEPHERD, J. A.; HANGARTNER, T. N.; FREDERICK, M. M.; WINER, K. K.; KALKWARF, H. J. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95(3), p. 1265-1273, 2010.

ZHANG, J.; CHEN, L. M.; ZOU, Y.; ZHANG, S.; XIONG, F.; WANG, C. Y. Implication of epigenetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. **Chin Med J (Engl)**, v. 134(9), p. 1031-1042, 2021.

ZHENG, Y.; ABADI, M. R. H.; GHAFOURI, Z.; GOES, S. M.; JOHNSTON, J.; NOUR, M.; KONTULAINEN, S. Bone deficits in children and youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Bone**, v. 163, e. 116509, 2022.

ANEXOS

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da massa óssea em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1: seguimento de 7 anos

Pesquisador: Nalara Viudes Garcia Martins

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62681416.3.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.896.799

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um TCC de residência médica em Pediatria realizada no HCB de Brasília. O estudo pretende observar os pacientes pediátricos que foram diagnosticados com DM tipo 1 há 7 anos (2009), com o principal objetivo de avaliar a evolução da massa óssea. Serão realizadas entrevistas, exames clínicos, laboratoriais e de Imagem (densitometria). A metodologia proposta é um estudo de coorte (longitudinal), retrospectivo.

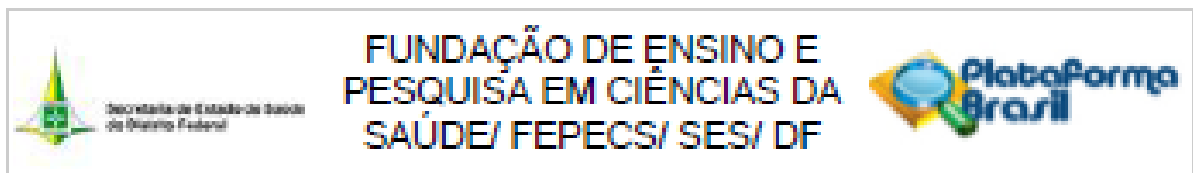
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo: Avaliar a evolução da massa óssea em pacientes pediátricos com DM1, acompanhados na Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), após seguimento de 7 anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Resposta de pendência:**

- O estudo será realizado com base em avaliação clínica, laboratorial e de Imagem. A avaliação clínica não apresenta riscos aos pacientes, uma vez que consiste de consulta médica ambulatorial acompanhada de exame físico detalhado que são realizados rotineiramente no acompanhamento do paciente. As avaliações laboratoriais consistirão de coleta de sangue que são potencialmente dolorosos e, dependendo do indivíduo, capaz de produzir hematomas ou traumas locais ao longo do procedimento que, caso ocorram, serão avaliados pela equipe médica assistente. A avaliação de

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61) 3325-4055 Fax: (33)3325-4055 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.090.799

Imagem por meio da densitometria óssea expõe os pacientes à radiação, porém serão utilizados equipamentos de proteção individual a fim de minimizar possíveis impactos negativos sobre os pacientes. Apesar dos riscos presentes na pesquisa, os procedimentos serão realizados seguindo a normatização técnica estabelecida por meio de uma equipe profissional capacitada a fim de minimizar os possíveis riscos inerentes a cada procedimento. Além disso serão utilizados equipamento de proteção individual, caso houver indicação. Os procedimentos indicados na pesquisa, em sua maioria, já são realizados rotineiramente durante o seguimento ambulatorial dos pacientes diabéticos como forma de monitorização do controle glicêmico desses pacientes. Assim, a pesquisa não prevê uma exposição a riscos a mais do que os já realizados. É válido submeter-se aos procedimentos propostos para avaliação da massa óssea, uma vez que os benefícios superam os riscos tendo-se em vista que o objetivo final visa identificar as possíveis variáveis que interferem no metabolismo ósseo dos pacientes diabéticos podendo assim reduzir a morbimortalidade associada a essa condição clínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador consegue esclarecer as pendências solicitadas sobre a pesquisa.

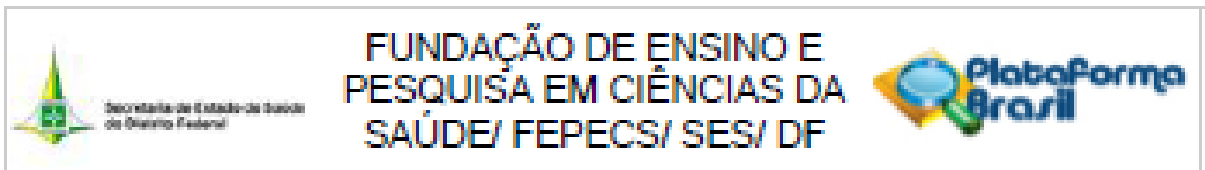
Explicar detalhadamente o desenho do estudo (os objetivos de realização de entrevistas e realização dos exames clínicos e de imagem):

- Estudo de coorte, retrospectivo, longitudinal a ser realizado com pacientes diagnosticados previamente com diabetes mellitus tipo 1 em acompanhamento ambulatorial no serviço de Endocrinologia da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES – DF) e que participaram da pesquisa sobre massa óssea em 2009, totalizando 34 sujeitos. Serão avaliados apenas os pacientes que participaram da mesma pesquisa sobre avaliação da massa óssea em 2009. Acredita-se que o controle glicêmico inadequado é capaz de interferir negativamente no metabolismo ósseo desses pacientes predispondo-os a uma maior suscetibilidade de osteopenia na vida adulta. Espera-se que os pacientes que fazem uso correto de insulina conforme prescrição médica e acompanhamento ambulatorial regular tenham um melhor controle glicêmico com um desfecho favorável sobre o metabolismo ósseo.

Apresentar os grupos - inclusão e exclusão; expostos e não expostos:

- Os critérios de inclusão para o estudo são pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, independente do sexo, com até 25 anos de idade, que realizaram avaliação do metabolismo ósseo

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-604
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4055 Fax: (33)3325-4055 E-mail: contatedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.890.799

laboratorial e densitometria óssea da coluna vertebral e corporal total no ano de 2009 em uma clínica de densitometria óssea de Brasília com uso do método dual energy X-ray absorptiometry e que mantém seguimento e tratamento regular no ambulatório de endocrinologia da SES-DF.

- Os critérios de exclusão do estudo constam daqueles indivíduos que perderam seguimento ambulatorial, que apresentaram comorbidades como neoplasias, tireoidopatias, deficiência de hormônio do crescimento (GH), síndromes genéticas, insuficiência de vitamina D, hipogonadismo, uso crônico de corticosteróides, doenças reumatológicas, hepáticas, renais ou cardiológicas não secundárias ao diabetes, transplantados, gestantes ou lactantes e em uso de medicamentos que possam interferir na aquisição de massa óssea.

- Serão incluídos no estudo todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 1 que participaram do estudo prévio em 2009 e que tenham até 25 anos de idade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pendências cumpridas:

1. roteiro de entrevista 2. termo de assentimento 3. Termo de cortesia: laboratório UNB e de Imagem (Clínica Centro de Pesquisa Brasil).

Recomendações:

cumprido as pendências

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

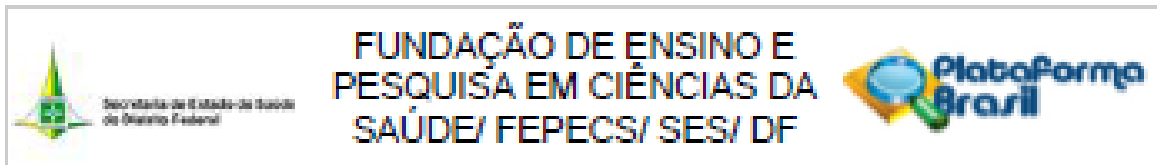
Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_794728.pdf	26/12/2016 22:16:22		Aceito
Outros	Questionario.docx	26/12/2016 22:15:20	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Outros	RespostaDePendencia.docx	26/12/2016 22:12:58	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoAssentimento.pdf	26/12/2016 22:12:01	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4055 Fax: (61)3325-4655 E-mail: comiteetico.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.690.798

Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermodeCortesia.jpg	26/12/2016 22:11:36	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	LaboratorioUnB.pdf	26/12/2016 22:11:00	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	PlanodeTrabalhoDMD.docx	26/12/2016 22:09:37	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	26/12/2016 22:09:08	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	26/12/2016 22:08:23	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Outros	LattesFernandaSousaCardosoLopes.pdf	17/11/2016 12:45:23	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	17/11/2016 12:44:08	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Outros	LattesMaristelaEstevesBarbosa.pdf	17/11/2016 12:42:49	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Outros	LattesNalaraViudesGarciaMartins.pdf	17/11/2016 12:42:38	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Outros	TermodeConcordancia.pdf	17/11/2016 12:39:49	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	15/09/2016 17:47:45	Nalara Viudes Garcia Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

BRASILIA, 23 de Janeiro de 2017

Assinado por:

Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-604
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4865 Fax: (33)3325-4865 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO 2 – TERMO DE CORTESIA DE DENSITOMETRIA ÓSSEA

Termo de Cortesia



Eu, João Lindolfo Cunha Borges, responsável técnico pela Unidade de Densitometria Óssea de Brasília, situada à SHIS QJ 09 Centro Clínico do Lago – Bloco E1 Sala 101 – Lago Sul – Brasília, DF, ofereço como cortesia a realização de **Densitometria Óssea** para os pacientes incluídos na pesquisa clínica: **Avaliação da Massa Óssea em pacientes com Diabetes Mellitus tipo1: follow Up de 0 7 anos**, realizada pela Dra. Naiara Viudes.

Os pacientes participantes do estudo, realizarão em 2016 o exame **dual-energyX-ray absorptiometry(DXA)** e farão o seguimento da avaliação densitométrica. Os pacientes incluídos na pesquisa citada não terão custos financeiros para realizar os exames. Não possuo conflito de interesse na concretização da pesquisa e não almejo lucros adicionais.

Dr. João Lindolfo Cunha Borges

CRM-DF 2882

ANEXO 3 – PLANILHA DE DADOS DO ESTUDO T2 DO PROGRAMA SPSS PACKAGE VERSION® 17.0

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Me
1	Nome	String	11	0		None	None	8	Left	None
2	DN	Date	11	0		None	None	8	Right	Scale
3	Sexo	Numeric	8	0		[1, FEMININ...	None	8	Right	Scale
4	DMO_Fem_L1L4_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
5	DMO_Fem_L1L4_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
6	DMO_Masc_L1L4_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
7	DMO_Masc_L1L4_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
8	DMO_Fem_CT_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
9	DMO_Fem_CT_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
10	DMO_Masc_CT_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
11	DMO_Masc_CT_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
12	Idade_Dx	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
13	Tempo_Dx_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
14	Idade_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
15	Delta_Dx	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
16	Tempo_Dx	Numeric	8	0		[1, 5 - 10 an...	None	8	Right	Scale
17	Temponovo_Dx	Numeric	8	0		[1, < 10 ano...	None	8	Right	Scale
18	Grupo	String	8	0		[1, Group A]...	None	8	Left	None
19	Grupo_A_Idade_Previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
20	Grupo_A_Idade_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
21	Grupo_A_Dx_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
22	Gupo_A_Dx_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
23	Grupo_A_Estatura_Previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
24	Grupo_A_Estatura_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
25	Grupo_A_IMC_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
26	Grupo_A_IMC_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale

2.1 Estrutura da planilha para o banco de dados (SPSS PACKAGE VERSION® 17.0)

DM1_DMO.sav [DataSet1] - SPSS Statistics Data Editor

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Me
27	Grupo_A_CT_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
28	Grupo_A_CT_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
29	Grupo_A_CT_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
30	Grupo_A_L1L4_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
31	Grupo_A_L1L4_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
32	Grupo_A_L1L4_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
33	Grupo_A_zE_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
34	Grupo_A_zE_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
35	Grupo_A_zIMC_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
36	Grupo_A_zIMC_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
37	Grupo_A_Delta_Ze	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
38	Grupo_A_A1c	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
39	Grupo_B_A1c	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
40	Grupo_B_Delta_Ze	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
41	Grupo_B_zIMC_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
42	Grupo_B_zIMC_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
43	Grupo_B_zE_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
44	Grupo_B_zE_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
45	Grupo_B_Idade_Previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
46	Grupo_B_Idade_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
47	Grupo_B_Dx_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
48	Grupo_B_Dx_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
49	Grupo_B_Estatura	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
50	Grupo_B_IMC	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
51	Grupo_B_CT_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
52	Grupo_B_CT_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca

2.2 Estrutura da planilha para o banco de dados (SPSS PACKAGE VERSION® 17.0)

DM1_DMO.sav [DataSet1] - SPSS Statistics Data Editor

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Me
53	Grupo_B_CT_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
54	Grupo_B_L1L4_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
55	Grupo_B_L1L4_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
56	Grupo_B_L1L4_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
57	Data_DMO_Atual	Date	11	0		None	None	8	Right	Sca
58	Peso_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
59	Estatura_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
60	IMC_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
61	P_zs_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
62	E_zs_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
63	E_zs_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
64	Delta_zs_E	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
65	IMC_zs_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
66	Basal	Numeric	8	0		{1, Glargina}...	None	8	Right	Sca
67	Bolus	Numeric	8	0		{1, Ultra-rapi...	None	8	Right	Sca
68	Basal_bolus	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
69	A1c_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
70	Medias_A1c	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
71	A1c_Meta	Numeric	8	0		{1, Sim}...	None	8	Right	Sca
72	DMO_CT_Previo	Numeric	8	1		None	None	8	Right	Sca
73	DMO_CT_Atual	Numeric	8	1		None	None	8	Right	Sca
74	Delta_DMO_CT	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Sca
75	CMO_CT_Previo	Numeric	8	3		None	None	8	Right	Sca
76	CMO_CT_Atual	Numeric	8	3		None	None	8	Right	Sca
77	DMO_L1L4_Previo	Numeric	8	1		None	None	8	Right	Sca
78	DMO_L1L4_Atual	Numeric	8	1		None	None	8	Right	Sca

2.3 Estrutura da planilha para o banco de dados (SPSS PACKAGE VERSION® 17.0)

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Me
78	DMO_L1L4_Atual	Numeric	8	1		None	None	8	Right	Scale
79	Delta_DMO_L1L4	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
80	CMO_L1L4_Previo	Numeric	8	3		None	None	8	Right	Scale
81	CMO_L1L4_Atual	Numeric	8	3		None	None	8	Right	Scale
82	Baixa_CT_MO_Atual	Numeric	8	0		{1, sim}...	None	8	Right	Scale
83	Baixa_CT_MO_Previa	Numeric	8	0		{1, sim}...	None	8	Right	Scale
84	Baixa_L1L4_MO_Atual	Numeric	8	0		{1, sim}...	None	8	Right	Scale
85	Baixa_L1L4_MO_Previa	Numeric	8	0		{1, sim}...	None	8	Right	Scale
86	Grupos_zeCT_Atual	Numeric	8	0		{1, z < -2}...	None	8	Right	Scale
87	Grupo_zeCT_MO_Previo	Numeric	8	0		{1, z < -2}...	None	8	Right	Scale
88	Grupos_zeL1L4_MO_Atual	Numeric	8	0		{1, z < -2}...	None	8	Right	Scale
89	Grupo_zeL1L4_MO_Previo	Numeric	8	0		{1, z < -2}...	None	8	Right	Scale
90	Tanner_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
91	Menarca_anos	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
92	Atividade_fisica_previa	Numeric	8	0		{1, 2 horas ...	None	8	Right	Scale
93	Atividade_fisica_Atual	Numeric	8	0		{1, 2horas;s...	None	8	Right	Scale
94	Ingesta_calcio_Previa	Numeric	8	0		{1, < 1 porc...	None	8	Right	Scale
95	Ingesta_calcio_Atual	Numeric	8	0		{1, < 1 porc...	None	8	Right	Scale
96	Exposicao_solar_previa	Numeric	8	0		{1, > 15 min...	None	8	Right	Scale
97	Exposicao_solar_Atual	Numeric	8	0		{1, > 15 min...	None	8	Right	Scale
98	Fraturas	Numeric	8	0		{1, SIM}...	None	8	Right	Scale
99	Complicações_micovasculares	Numeric	8	0		{1, Retinopa...	None	8	Right	Scale
100	Idade_Previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
101	Data_DMO_Previa	Date	11	0		None	None	8	Right	Scale
102	Peso_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
103	Estatura_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale

2.4 Estrutura da planilha para o banco de dados (SPSS PACKAGE VERSION® 17.0)

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Me
103	Estatura_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
104	IMC_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
105	P_zs_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
106	IMC_zs_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
107	Basal_Previo	Numeric	8	0		{1, Glargina}...	None	8	Right	Scale
108	Bolus_Previo	Numeric	8	0		{1, Ultra-rapi...	None	8	Right	Scale
109	A1c_Previo	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
110	Tanner_Previo	Numeric	8	0		None	None	8	Right	Scale
111	Atividade_fisica_Previo	Numeric	8	0		{1, 2 horas;...	None	8	Right	Scale
112	Ingesta_calcio_Previo	Numeric	8	0		{1, < 1 porc...	None	8	Right	Scale
113	Exposição_solar_Previo	Numeric	8	0		{1, > 15 min...	None	8	Right	Scale
114	Fratura	Numeric	8	0		{1, SIM}...	None	8	Right	Scale
115	Nao_Fratura	Numeric	8	0		None	None	8	Right	Scale
116	Fratura_CT_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
117	Nao_Fratura_CT_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
118	Fratura_CT_previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
119	Nao_Fratura_CT_previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
120	Fratura_CT_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
121	Nao_Fratura_CT_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
122	Fratura_L1L4_Atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
123	Nao_Fratura_L1L4_atual	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
124	Fratura_L1L4_Previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
125	Nao_Fratura_L1L4_previa	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
126	Fratura_L1L4_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
127	Não_Fratura_L1L4_delta	Numeric	8	2		None	None	8	Right	Scale
128										

2.5 Estrutura da planilha para o banco de dados (SPSS PACKAGE VERSION® 17.0)

APÊNDICES**APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE**

O (a) Senhor(a) está sendo convidado (a) a participar do projeto: **Avaliação longitudinal da aquisição da massa óssea de crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1.**

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através da avaliação clínica, bioquímica e de imagem com coleta de exames laboratoriais realizados rotineiramente durante o seguimento e a realização de densitometria óssea. Os exames serão realizados no Hospital da Criança de Brasília e na Clínica de Densitometria Óssea de Brasília, sem custos financeiros para os participantes. Informamos que a Senhor(a) poderá desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Setor de Endocrinologia Pediátrica e Instituição do Hospital da Criança de Brasília podendo ser publicados posteriormente em podendo os dados serem publicados posteriormente em congressos, jornadas ou revistas científicas. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr(a) Naiara Viudes, na instituição Hospital Universitário de Brasília, telefone: 99282-7927, no horário: 7 às 19 horas.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos por meio do telefone: (61) 3325-4954.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TALE

Você está sendo convidado para participar dessa pesquisa com esse nome estranho: **Avaliação longitudinal da aquisição da massa óssea de crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1**. Seus pais deixaram você participar.

Queremos saber se você tem bichinhos no seu sangue que deixam os seus ossos fraquinhos. As crianças de várias idades podem participar, só não pode ter menos que 6 anos. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, não tem nenhum problema se desistir também. A pesquisa será feita no hospital que seus pais sempre te levam, onde as crianças como você vão participar da consulta de rotina e o médico vai perguntar várias coisas sobre a sua saúde. O tio ou a tia vai te examinar e ver se está tudo bem com a sua pele, boca, ver se a pressão está boa, se você está crescendo e se seu coração, pulmão e barriga estão bem.

A consulta demora só um pouquinho a mais do que as que você sempre vem. As crianças que quiserem participar da pesquisa também deixarão tirar um pouco de sangue (dois tubinhos) na mesma hora em que a tia for tirar o sangue para os outros exames que você já faz todo ano. A tia que tira o sangue é muito boa e está acostumada a tirar sangue de pessoas com a pele igual a sua, mesmo em crianças bem menores que você. Ela é bem rápida e tira o sangue em 1 min ou menos, sem usar aquela cordinha que aperta o braço para não te machucar. Quando ela estiver tirando o sangue você poderá sentir um pouco de dor, que passa logo como das outras vezes que você precisou tirar sangue. Em alguns casos pode aparecer uma mancha roxa no local que ela furou a pele, mas a mancha sumirá sozinha com o tempo.

Outro exame que as crianças da pesquisa vão fazer é a densitometria óssea, que é um exame que você já está acostumado a fazer todo ano para saber se seus ossos estão fortes ou fracos. Você só precisa ficar deitado numa cama sem se mexer enquanto faz o exame, que dura só 5 min e não te machuca.

Se acontecer algum problema, você pode pedir para mamãe nos ligar (992827927), pode ser chamada a cobrar, e falar o que aconteceu para a Dra Naiara. Os exames serão feitos na mesma hora dos outros exames que você já está acostumado.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, é segredo. Os resultados da pesquisa vão aparecer nas revistas dos médicos, mas ninguém vai saber quem são as crianças que participaram.

Quando terminarmos a pesquisa, seus pais e você vão saber os resultados, que a gente vai deixar na sala onde você sempre é atendido. Se você não entender alguma coisa, você pode me perguntar. Eu escrevi o telefone na parte de cima deste texto.

Eu _____ aceito participar da pesquisa **Avaliação longitudinal da aquisição da massa óssea de crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1.**

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas se não quiser mais, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus pais. Recebi uma folha igual a essa para ficar comigo, li e concordo em participar da pesquisa.

Brasília, _____ de _____ de _____

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS

Questionário

Nome: _____

Data da avaliação: _____

Registro: _____ DN: _____ Sexo: _____

Data de diagnóstico de DM1: _____

Antropometria:

- Peso (kg) _____ - Estatura (cm) _____ - IMC (kg/m²) _____

- Estadiamento puberal (Tanner): _____

Uso de medicações:

-Esquema de insulina: _____

-Dose de insulina (UI/kg/dia): _____

Regimes de Insulina prévios

- Outras medicações _____

Hábitos de vida:

- Ingestão de cálcio:

- <1 Porção/dia
 2 Porções/dia
 > 3 porções/dia

- Exposição solar:

- >15 min/dia
 <15 min/dia

- Prática de atividade física:

- 2horas/semana
 3horas/semana
 > 3horas/semana

- Complicações microvasculares:

- Retinopatia diabética
 Nefropatia diabética
 Neuropatia diabética

Qual (quais) a(s) data(s) do(s) diagnóstico(s) das complicações?

- Fraturas:

Sim Não

Data da fratura: _____ Local de fratura: _____

Quantidade de fraturas: _____ Tipo de trauma: _____

Exames Complementares:

-Hemoglobina glicada (A1c): _____

-Densitometria realizada em _____