

Crescimento e Puberdade na Diabetes Mellitus Tipo 1 – Experiência de Uma Unidade de Endocrinologia Pediátrica



Growth and Puberty in Type 1 Diabetes Mellitus - Experience from a Pediatric Endocrinology Unit

Catarina TIMÓTEO, Susana CASTANHINHA, Carolina CONSTANT, Brígida ROBALO, Carla PEREIRA, Lurdes SAMPAIO
Acta Med Port 2012 Jul-Aug;25(4):213-218

RESUMO

Introdução: a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é a doença crónica endócrino-metabólica mais frequente em idade pediátrica. Associa-se a complicações vasculares e neuropáticas, podendo afectar também o crescimento e desenvolvimento.

Objectivo: relacionar o controlo metabólico e duração da doença com o crescimento e puberdade em jovens com DM1 seguidos em consulta de Endocrinologia Pediátrica de um Hospital Central.

Material e métodos: estudo retrospectivo analítico. Amostra obtida a partir dos doentes com DM1 seguidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM) (Lisboa, Portugal) desde 1994 até Março de 2011. Critérios de inclusão: doentes diagnosticados antes do início da puberdade e com atingimento da estatura final durante o período de seguimento. Variáveis estudadas: sexo; idade, peso e estatura ao diagnóstico e final; estatura dos pais; velocidade de crescimento; ganho estatural pubertário; idade da menarca e controlo metabólico durante a puberdade.

Resultados: 39 doentes, 51% sexo feminino, 82% com diagnóstico há menos de 5 anos quando iniciou a puberdade. Cinquenta e quatro por cento apresentou, durante a puberdade, HbA1c média entre 8-10%, que se considerou razoável. Parece haver uma tendência para uma associação inversa entre a HbA1c e a velocidade de crescimento máxima e o ganho estatural pubertário, embora sem significado estatístico. Constatadas estaturas superiores à média da população da mesma idade/sexo aquando do diagnóstico (z-score: sexo masculino 0,9 e sexo feminino 0,5) e posterior perda de estatura durante a puberdade, ainda assim com estaturas finais dentro dos parâmetros da normalidade e adequadas à estatura alvo.

Discussão e conclusões: embora o mau controlo metabólico pareça influenciar negativamente a velocidade de crescimento máxima e o ganho estatural pubertário, este grupo de doentes não apresentou compromisso evidente da estatura final.

ABSTRACT

Background: Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is the most common endocrine-metabolic disease in children. It is associated with vascular and neuropathic complications, and may also affect growth and development.

Objective: To correlate the metabolic control and disease duration with growth and puberty in patients with T1DM followed in a Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic.

Subjects and methods: Retrospective analysis. Sample obtained from patients with T1DM followed in Hospital Santa Maria Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic (Lisbon – Portugal) since 1994 until March 2011. Inclusion criteria: patients diagnosed before the onset of puberty and who had attained their final height during the follow-up. Variables: sex, age, weight and height at diagnosis and final, parents' height, growth velocity, pubertal height gain, age at menarche and metabolic control during puberty.

Results: 39 patients, 51% female, 82% diagnosed less than five years before puberty. Fifty-four percent presented an average HbA1c between 8-10%, what we considered reasonable. There seems to be a trend towards an inverse association between HbA1c and the maximum speed of growth and pubertal height gain, although not statistically significant. These patients were taller than average at diagnosis (z-score: male 0.9; female: 0.5) and lost height during puberty, yet attained final heights within normal range and matching their target heights.

Conclusions: Although HbA1c seems to negatively influence maximum growth rate and pubertal height gain, there was no compromise in final height in this group of patients.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é a doença crónica endócrino-metabólica mais frequente em idade pediátrica, e caracteriza-se por alterações do metabolismo da glicose e outras substâncias produtoras de energia.¹ É uma doença classicamente associada ao desenvolvimento tardio de complicações vasculares e neuropáticas, podendo também afectar negativamente o crescimento linear e desenvolvimento pubertário. Os avanços terapêuticos e de acompanhamento dos doentes com DM1 melhoraram significativamente o controlo metabólico e diminuíram as complicações. A Síndrome de Mauriac, caracterizada por má progressão

estato-ponderal, atraso pubertário e hepatomegália, devida a grave deficiência de insulina é actualmente uma raridade.^{2,3} São no entanto ainda frequentes os relatos de crianças com crescimento adversamente afectado, embora com menor gravidade, particularmente doentes com mau controlo metabólico.^{4,5}

O atraso de crescimento nestas crianças está dependente de anomalias fisiológicas no crescimento ósseo que correspondem a alterações no eixo da hormona de crescimento (GH) / insulin-like growth factor type 1 (IGF-1).¹ Vários estudos têm sido efectuados com o objectivo de

C.T.: Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar Leiria/Pombal. Leiria. Portugal.

S.C., C.C., B.R., C.P., L.S.: Serviço de Pediatria Médica. Hospital Santa Maria (CHLN). Lisboa. Portugal.

Recebido: 17 de Fevereiro de 2012 - Aceite: 31 de Agosto de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

clarificar os mecanismos pelos quais a deficiência de insulina afecta o crescimento, e de que forma factores como a duração e idade de início da doença ou o controlo metabólico podem influenciar a estatura final adequada ao perfil genético.

Estatura e puberdade na Diabetes Mellitus tipo 1

Permanece controversa a interferência da DM1 com a estatura à data do diagnóstico. Os estudos mais recentes parecem, no entanto, apontar para uma estatura superior à média.⁶⁻⁹ Este facto pode ser explicado por uma tendência para a hiperinsulinemia na fase pré-diabética de destruição de células beta, levando a um crescimento acelerado.¹⁰ Mais consensual é a influência da DM1 sobre o crescimento após o diagnóstico, sendo comum uma redução do z-score da estatura após 3-4 anos da doença, resultando provavelmente de anomalias do eixo GH/IGF-1.^{4-9,11}

Os dados sobre a influência da DM1 na puberdade são também discordantes. Nesta faixa etária assiste-se a um aumento significativo da velocidade de crescimento, representando a fase mais crítica na obtenção da estatura final nas crianças e adolescentes com DM1, tal como nos adolescentes saudáveis.¹² Os estudos mais recentes, principalmente efectuados em diabéticos sob tratamento intensivo com insulina, mostram que a idade de início e a duração do surto pubertário é normal em adolescentes diabéticos.^{1,8,13} No entanto, o pico da velocidade de crescimento é menor e o provável responsável pela perda de estatura comparativamente com a estatura ao diagnóstico, embora sem compromisso da estatura final esperada. Esta perda da estatura parece ser fortemente afectada pelo controlo metabólico e pela duração da doença previamente ao início da puberdade.^{5,7,8,11}

Tem sido proposto que a redução da estatura possa representar um indicador de complicações futuras.¹² Geralmente recomenda-se um período de cinco anos de doença para o rastreio das complicações classicamente associadas à DM1, mas desvios do crescimento podem ser detectados mais precocemente.⁹ A monitorização cuidadosa do peso e estatura de crianças com DM1, mesmo quando o controlo metabólico parece ser adequado, pode permitir uma intervenção terapêutica precoce minimizando as alterações do crescimento.¹²

Os objectivos deste estudo são caracterizar o crescimento e puberdade num grupo de jovens com DM1, relacionando-os com o controlo metabólico e duração da doença.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo analítico, que incidiu sobre os doentes com DM1 seguidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM) desde 1 Janeiro de 1994 até 31 de Março de 2011. A colheita de dados foi efectuada através da consulta do processo clínico individual.

A amostra incluiu pacientes com o diagnóstico de DM1 antes do início da puberdade e que atingiram a sua esta-

tura final durante o período de seguimento em consulta. Foram definidos:

- **idade de início da puberdade:** idade correspondente a dois anos antes do pico de crescimento;

- **idade de atingimento da estatura final:** idade em que não houve aumento estatural superior a 1 cm no ano precedente.

Crianças com outras doenças susceptíveis de afectar o crescimento físico ou o desenvolvimento pubertário foram excluídas.

Analisaram-se as seguintes variáveis: sexo, idade, peso e estatura ao diagnóstico e final, estatura no início da puberdade, estatura dos pais, velocidade de crescimento (VC), idade da menarca, controlo metabólico (CM) durante a puberdade. Considerou-se puberdade como o período entre dois anos antes e dois anos depois da VC máxima.

A partir destes dados, outros parâmetros foram calculados:

- **duração da doença antes do início da puberdade (DDAP):** calculada considerando o início da doença como a data de internamento por diabetes inaugural. Os doentes foram divididos em dois grupos – os que apresentavam doença com duração < 5 anos ou ≥ 5 anos;

- **estatura alvo:** média entre estaturas dos pais mais 6,5 cm no sexo masculino ou menos 6,5 cm no sexo feminino;

- **ganho estatural pubertário:** diferença estatural entre o início da puberdade e a estatura final;

- **estatura final corrigida para a estatura alvo.**

A estatura foi expressa em desvio padrão (standard deviation – SD) de acordo com as tabelas de Uk Tanner Whitehouse¹⁴ utilizadas no seguimento de todos os pacientes da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do HSM. Foram considerados adequados os valores de z-score entre -2SD e +2SD. Da mesma forma, considerou-se estatura final adequada à estatura alvo quando esta se situava entre -2SD e +2SD da estatura alvo calculada.

O CM durante a puberdade foi avaliado a partir das médias anuais de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de cada doente. Agruparam-se depois os doentes em três grupos, de acordo com o valor de HbA1c média durante a puberdade:

- **Bom CM:** HbA1c < 8%

- **Razoável CM:** HbA1c ≥ 8% e < 10%

- **Mau CM:** HbA1c ≥ 10%.

Os pacientes desta amostra foram tratados com insulina subcutânea. Todos iniciaram com um esquema convencional, usando insulina de acção intermédia (NPH) duas vezes por dia e um análogo de insulina rápida em SOS. Sete doentes foram tratados exclusivamente desta forma; a todos os outros foi feita alteração para esquema intensivo (insulina de acção lenta e análogo de insulina rápida), em determinada altura da sua doença.

Tratamento estatístico

Foi feita uma análise descritiva de todas as variáveis relevantes para o estudo. Realizou-se uma análise bivariada

entre:

- estatura e peso ao diagnóstico e no final da puberdade;
- DDAP e as variáveis VC máxima, ganho estatural pubertário, idade de crescimento máximo, idade em que foi atingida a estatura final e idade da menarca;
- CM durante a puberdade e as mesmas variáveis consideradas no item anterior.

Utilizaram-se os testes Qui-quadrado/ Exacto de Fisher (associação entre variáveis categóricas), T-Student (comparação de variável quantitativa entre dois grupos independentes) e Correlação de Pearson (associação entre variáveis quantitativas). A variável DDAP foi agrupada em < 5 anos e ≥ 5 anos; a variável CM foi tratada como categórica (bom, razoável e mau) e como numérica (usando os respectivos valores de HbA1c).

Todos os testes consideraram um nível de significância de 5%. A análise estatística foi efectuada usando o programa SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) version 13.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago).

RESULTADOS

Durante o período em estudo foram seguidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do HSM 191 pacientes com DM1. Destes, 44 preenchiam os critérios de inclusão mas cinco foram eliminados por dados incompletos. A amostra ficou assim constituída por 39 pacientes, 51% do sexo feminino, e com uma mediana de idades ao diagnóstico de oito anos e sete meses (mínimo 12 meses, máximo 14 anos e oito meses).

A Tabela 1 mostra os dados de mediana, mínimo e máximo das variáveis VC máxima, idade de VC máxima, ganho estatural pubertário, idade de atingimento da estatura final e idade da menarca. Apresenta também os respectivos valores de referência na população saudável.

Relativamente à estatura, verificou-se, ao diagnóstico e em ambos os sexos, uma mediana ligeiramente acima da média para a idade (z-score: sexo masculino 0,9 e sexo feminino 0,5). Ao longo do tempo, e embora mantendo um z-score nos limites normais (apenas um paciente, sexo fe-

minino, atingiu uma estatura < -2SD), constatou-se uma descida da mediana de estatura em ambos os sexos (no sexo masculino desceu de 0,9 para 0,3 e no sexo feminino de 0,5 para -0,7). Esta diferença é estatisticamente significativa (nível de significância respectivamente, $p = 0,031$ e $p = 0,004$). (Fig. 1)

A estatura-alvo foi atingida em todos os casos: no sexo masculino a estatura final corrigida para a estatura-alvo apresentou uma mediana (z-score) de 0,8 (26% dos pacientes do sexo masculino apresentou z-score < 0). Para o sexo feminino, a mediana foi -0,1; 50% das raparigas apresentou estatura final ligeiramente abaixo da estatura alvo esperada (z-score < 0). Nenhum paciente apresentou uma mediana de estatura final corrigida para a estatura-alvo < -2SD.

CM e DDAP

Cinquenta e quatro por cento teve uma HbA1c média durante a puberdade entre 8-10%, considerado “razoável CM” e 33% registaram mau CM, com valores de HbA1c acima de 10%. Cerca de 82% tinha o diagnóstico de DM1 há menos de cinco anos quando iniciou a puberdade. Não foi constatado qualquer caso de mau CM nas crianças com doença há mais de cinco anos ao início da puberdade, embora não tenha sido possível estabelecer qualquer relação estatisticamente significativa entre a DDAP e o CM. (Fig. 2)

CM e crescimento/ puberdade

Da mesma forma, tentou-se estabelecer uma relação entre o CM e a VC máxima, ganho estatural pubertário, idade do pico de crescimento, idade em que foi atingida a estatura final e idade da menarca. Verificou-se uma tendência para uma relação inversa entre a HbA1c e pico da VC e ganho estatural pubertário (Fig. 3 e 4), embora não seja estatisticamente significativo.

DDAP e crescimento/ puberdade

Quando se tentou verificar o impacto da DDAP nas variáveis descritas no parágrafo anterior não se verificou qualquer relação.

Tabela 1: Variáveis relacionadas com a puberdade e respectivos valores de referência.¹⁷

		Sexo masculino	Sexo feminino
VC máxima (cm/ano)	Mediana (min/ max) Valor de referência	9,0 (6,8/ 11,5) 9,5	6,6 (2,7/ 10,6) 8,4
Idade de VC máxima	Mediana (min/ max) Valor de referência	13A7m (12A/ 17A2m) 14A5m	12A1m (10A1m/ 17A3m) 12A5m
Ganho estatural pubertário (cm)	Mediana (min/ max) Valor de referência	24,2 (8,5/ 33,3) 31	20,1 (6,8/ 31) 29
Idade EF	Mediana (min/ max) Valor de referência	17A5m (15A4m/19A2m) 18	16A9m (13A2m/18A10m) 16
Idade menarca	Mediana (min/ max) Valor de referência	-	13A (10A/ 16A) 10A6m-14A6m

A: anos; m: meses. EF: estatura final. Max: máximo; min: mínimo. VC: velocidade de crescimento.

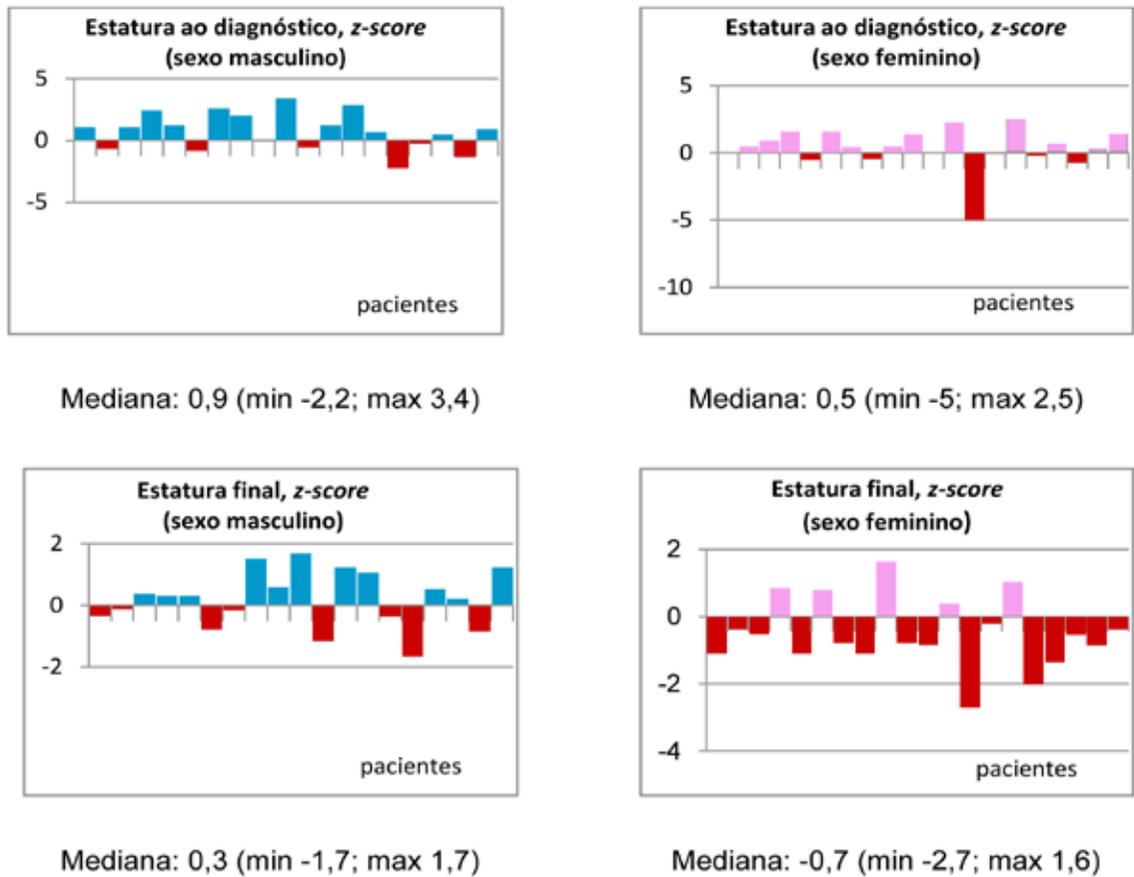


Fig. 1 - Estatura ao diagnóstico e estatura final, em ambos os sexos (z-score).
Max: máximo; min: mínimo. A: anos; m: meses

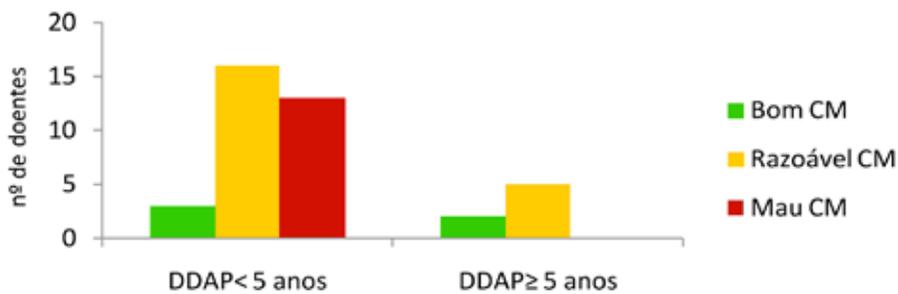


Fig. 2 – Relação entre DDAP e CM.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a idade de início da DM1 (oito anos e sete meses) coincidiu com a idade descrita na literatura para o diagnóstico desta doença.¹⁵ A menarca, a idade em que ocorreu o pico de crescimento e a idade em que foi atingida a estatura final foram sobreponíveis à população saudável. Por outro lado, verificou-se uma redução da VC máxima, especialmente no sexo feminino e o ganho estatural pubertário foi também inferior ao dos seus pares saudáveis. Tal como descrito em vários estudos,^{5-8,11} a estatura final das crianças da nossa amostra mostrou uma diminuição em ambos os sexos, e 23 pacientes (59%) apresen-

taram um z-score de estatura inferior a zero, no entanto dentro dos limites considerados normais. Salienta-se que a estatura ao diagnóstico é, provavelmente, uma falsa elevada estatura, que se deve a uma hiperinsulinémia temporária, correspondente a um estado de pré-diabetes. Quando se compara a estatura final com a estatura-alvo, todos atingiram ou superaram o esperado.

No que diz respeito ao controlo metabólico, a formação de três grupos de doentes (bom CM, razoável CM e mau CM), de acordo com a média da HbA1c durante a puberdade, foi decidida pelos autores. Teve-se em consideração o facto de, na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do HSM

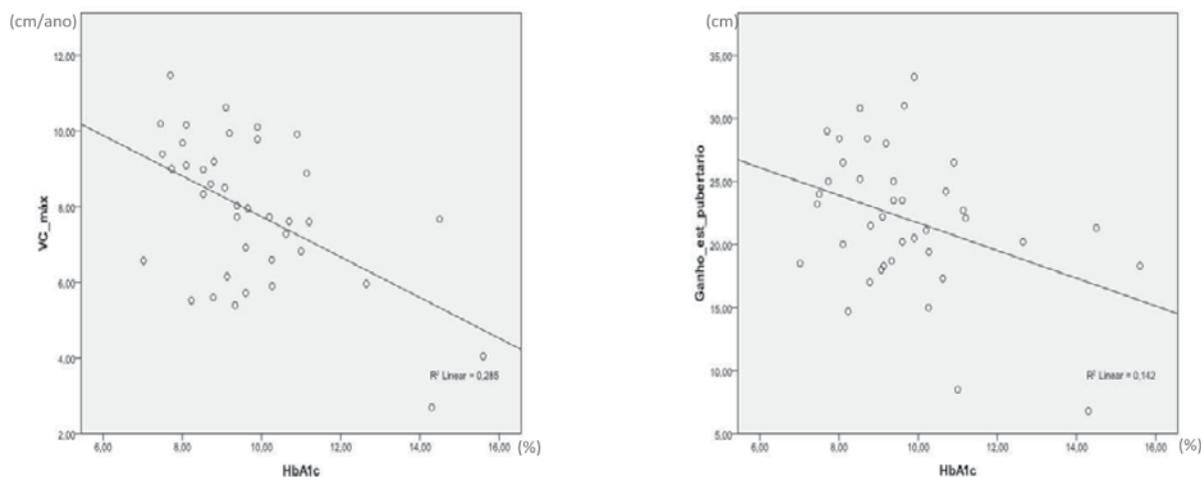


Fig. 3 – Relação entre HbA1c e a VC máxima (à esquerda) e entre HbA1c e ganho estatural pubertário (à direita).

VC_máx = velocidade de crescimento máxima. Ganho_est_pubertário = ganho estatural pubertário.

se considerarem apropriados objectivos cautelosos, embora tendo em vista a recomendação mais ou menos consensual de HbA1c < 7,5% em todas as faixas etárias. De facto, as crianças são mais susceptíveis a lesões neurológicas adversas decorrentes de hipoglicémias graves. Para além disso objectivos muito difíceis de atingir podem levar a um sentimento de falha e frustração que compromete a adesão e sucesso terapêutico.¹⁶ Mesmo com objectivos aparentemente pouco ambiciosos, a grande maioria dos doentes da nossa amostra apresentou um CM apenas razoável (54%) ou mesmo mau (33%). Contrariamente ao esperado, a associação verificada entre CM e alguns parâmetros pubertários revela apenas uma tendência. Isto significa que o CM, apesar de não ser o ideal, não parece ter afectado a estatura final nem a puberdade. Por outro lado, o esquema intensivo, sendo mais fisiológico, poderá ser um factor benéfico. Seria interessante a realização de um estudo comparativo com doentes em tratamento com bomba infusora de insulina.

A maioria dos doentes tinha um diagnóstico recente de DM1 quando iniciou a puberdade, o que poderia condicionar um melhor controlo da doença (correspondendo à típica fase de remissão parcial, ou lua-de-mel);⁵ no entanto, apenas uma minoria de pacientes apresentou bom CM. As alterações hormonais e psicológicas típicas associadas a uma dieta inadequada, fraca adesão terapêutica ou sedentarismo são factores com impacto negativo durante a puberdade¹² e podem justificar maus resultados nesta faixa etária.

Seria de esperar que uma maior DDAP exercesse uma influência negativa no crescimento e puberdade;^{5,7,11} no entanto, não foi encontrada qualquer relação entre os parâmetros pubertários analisados e a DDAP.

É de realçar o número reduzido de doentes incluídos neste estudo, particularmente com mau CM (13 doentes) e com DDAP superior a cinco anos (sete doentes). Este facto condiciona certamente os resultados, tornando-os estatisticamente pouco significativos.

CONCLUSÃO

Tal como na literatura consultada, neste grupo de 39 pacientes diabéticos houve um compromisso do crescimento, traduzida em perda de estatura em relação à estatura no início da DM1. Este compromisso não se repercutiu, no entanto, na estatura final. A puberdade decorreu normalmente, excepto no que diz respeito à VC e ao ganho estatural pubertário (alterações mais evidentes no sexo feminino e tendencialmente nas situações de pior controlo metabólico). A DDAP não mostrou ter influência significativa no CM nem nos parâmetros da puberdade e do crescimento. Todos estes dados devem ser interpretados, porém, tendo em conta a reduzida dimensão da amostra.

É importante realçar que a avaliação do crescimento e desenvolvimento das crianças com DM1 deve ser sempre realizada e documentada. As consultas de seguimento desta patologia deveriam incluir um modelo de registo, uniforme entre centros, que permitisse uma avaliação sistemática dos parâmetros pubertários e do controlo metabólico. Com este registo seria possível a realização de estudos multicêntricos nacionais, fundamentais para a compreensão da realidade dos cuidados prestados às nossas crianças diabéticas.

Os autores esperam que os achados deste estudo possam servir de alerta para que as equipas responsáveis se empenhem cada vez mais no seguimento da DM1 em todas as vertentes, incluindo a vertente do crescimento e desenvolvimento nesta fase complexa que é a puberdade.

CONFLITO DE INTERESSES

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

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol* 2004;151:109-117.
2. Urqui AC, Frías MM, Milagros AB, Castellanos RB. Edema insulínico y síndrome Mauriac. *Med Clin (Barc)* 2007;128:399.
3. Elder CS, Natarajan A. Mauriac Syndrome - a modern reality. *J Pediatr J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:311-313.
4. Penfold J, Chase HP, Marshall G, Walravens CF, Walravens CA, Gark SK. Final adult height and its relationship to blood glucose control and microvascular complications in IDDM. *Diabet Med* 1995;12:129-133.
5. Rodrigues T, Silva I. Estatura final de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:108-114.
6. Lebl J, Schober E, Zydek T, *et al.* Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus. *Endocr Regul* 2003;37:153-161.
7. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty and final height in children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications* 2006;20:252-256.
8. Meira S, Morcillo A, Lemos-Marini S, Paulino M, Minicucci W, Guerra-Júnior G. Crescimento puberal e altura final em 40 pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:396-402.
9. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 - Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 2009;10:204-210.
10. Blom L, Persson LA, Dahlquist G. A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:528-533.
11. Paulino M, de Lemos-Marini SH, Guerra-Júnior G, Minicucci WJ, Mendes CT, Morcillo AM. Crescimento e composição corporal de crianças com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:490-498.
12. Costa C. Como é que é o crescimento nas crianças com Diabetes Mellitus? Fontoura M. Como é que se cresce? Lisboa : Pfizer, 2010;87-89.
13. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2003;88:151-154.
14. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-179.
15. Group, EuroDiab ACE Study. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-876.
16. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith G. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 - Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009;10:7181.
17. AV, Marcell. Adolescence. Jenson HB, Behrman RE, Stanton BF, Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier 2007;12:60-65.
18. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6466-6471.
19. Donaghue KC, Craig ME, Chan AK *et al.* Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005;22:711-718.