

LUIZ CLAUDIO GONÇALVES DE CASTRO

**TENDÊNCIA TEMPORAL DA IDADE DE INÍCIO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO PERÍODO DE 1981 A 2010
NO DISTRITO FEDERAL**

Brasília – DF, 2015

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

LUIZ CLAUDIO GONÇALVES DE CASTRO

**TENDÊNCIA TEMPORAL DA IDADE DE INÍCIO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO PERÍODO DE 1981 A 2010
NO DISTRITO FEDERAL**

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

**Orientador: Prof. Dr. Riccardo Pratesi
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Yanna Karla de Medeiros Nóbrega**

Brasília – DF, 2015

LUIZ CLAUDIO GONÇALVES DE CASTRO

**TENDÊNCIA TEMPORAL DA IDADE DE INÍCIO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO PERÍODO DE 1981 A 2010
NO DISTRITO FEDERAL**

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

O candidato foi considerado APROVADO em 7 de agosto de 2015.

Banca Examinadora

1- Prof. Dr. Riccardo Pratesi (*Presidente*)

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

2- Dr^a. Valéria Cunha Campos Guimarães (*Examinadora Externa*)

Endocrinologista, Clínica ENNE (Endocrinologia e Nefrologia)

3- Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Vilar de Araújo Bezerra

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

4- Prof^a. Dr^a. Silvana Fahel da Fonseca

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

5- Prof^a. Dr^a. Lenora Gandolfi

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

6- Prof^a. Dr^a. Mariana Hersch

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (*Suplente*)

Castro, Luiz Claudio Gonçalves

Tendência Temporal de Idade de Início do Diabetes Mellitus tipo 1 no período de 1981 a 2010, no Distrito Federal. Brasília, 2015.

96p.:il.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB.

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Orientador: Riccardo Pratesi; Coorientadora: Yanna Karla de Medeiros Nóbrega

1. diabetes mellitus tipo 1 2. tendência temporal 3. idade ao diagnóstico 4. epidemiologia 5. Distrito Federal

*Dedico cada etapa deste trabalho aos meus pais,
Irene e Osvaldo,
que direcionaram suas vidas para torná-las, a meus irmãos e a mim,
a maior e mais completa lição de Amor.*

*Entrego a essência deste trabalho à Nossa Senhora,
exemplo maior de simplicidade, dedicação e doação,
características que nele procurei imprimir a cada dia de sua execução.*

*A Deus, Pai, Filho e Espírito Santo...
Amém !*

AGRADECIMENTOS

Adriana, Guto e Letícia,
por dividirem comigo o sopro da vida
e por me ensinarem a cada dia que o Amor não tem limites.

Carina, Amanda e Isabela,
por serem a razão da vida se reinventar a cada dia na minha alma.

Adriana Furtado, Cristiane Jeyce, Maristela Barbosa e Verônica Amado,
por dividirem comigo a cumplicidade da Vida,
por me impulsionarem a lutar pelos meus sonhos,
por serem exemplos de integridade e competência, pessoal e profissional,
e pela amizade de cada e de todos os momentos.

Valéria Guimarães,
por ser uma Amiga tão especial que se tornou Irmã ...
Irmã que tanto admiro e confio e que tanto me ensina nessa jornada.

*Adriana Porto, Ana Cristina Bezerra, Angélica Amato,
Emanuelle Marques e Norma Sueli Alves,*
pela confiança que foi além da amizade
ao aceitarem investir nesse estudo comigo e
disponibilizarem seu tempo tão precioso para que ele se concretizasse;
pela Medicina ética e compromissada que vocês exercem todos os dias,
e pelas pessoas tão especiais que vocês são.

Yanna Nóbrega,
por ser um modelo de persistência e competência, por acreditar em mim
e me ensinar a focar, sem perder a noção do contexto da vida.

Dra. Lenora Gandolfi,
pelo carinho e pelas mãos sempre abertas
que me recebem e me ensinam desde a graduação,
pelo modelo de ser humano, que traduz de modo incansável e ético
seu conhecimento em dedicação ao próximo.

Dr. Riccardo Pratesi,
por ter sido minha referência
quando escolhi a Pediatria, quando me encantei pela pesquisa,
quando optei pela docência ... e quando aprendi a conciliar tudo isso com a VIDA.
Por ser muito mais que meu Professor ...
Por ser um grande Mestre !

*“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos,
e não tivesse amor,
seria como o metal que soa ou como o sino que tine.
E ainda que tivesse o dom de profecia,
e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e
ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes,
e não tivesse amor,
nada seria.”*

1 Coríntios 13:1-2.

RESUMO

Introdução: Estudos epidemiológicos têm registrado, em âmbito mundial, tendência do diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) em manifestar-se em idades mais novas ao longo das últimas cinco décadas, com maior aumento na taxa de incidência entre menores de cinco anos de idade. No acompanhamento de crianças e adolescentes com DM-1 seguidos nas Unidades de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF) tem-se a percepção clínica de uma frequência progressivamente maior de indivíduos com diagnóstico de DM-1 em idades mais jovens desde a década de 1980. **Objetivos:** Como não há dados epidemiológicos do DM-1 no Distrito Federal (DF) e são escassos dados da população brasileira, desenhou-se esse estudo com objetivo de conhecer o comportamento epidemiológico da idade de início do DM-1 ao longo das últimas três décadas em indivíduos acompanhados no DF; investigar a existência de tendência temporal em relação à idade de início da doença nesse período; e avaliar o comportamento dinâmico e a proporção que faixas etárias específicas tem representado no número total de casos ao longo do tempo estudado. **Metodologia:** Estudo retrospectivo multicêntrico e descritivo baseado na coleta de dados dos prontuários de 1.214 pacientes acompanhados na SES-DF que tiveram o diagnóstico de DM-1 entre os anos de 1981 e 2010. Foram analisados dados referentes à demografia, idade de início do DM-1 e a proporção que as distintas faixas etárias representam em relação ao número total de casos no período e em cada década. A análise estatística foi realizada com o suporte do programa IBM/PASW Statistics18™. **Resultados:** Do total, 637 indivíduos (52,5%) eram do sexo feminino e média de idade ao diagnóstico de DM-1 de $10,7 \pm 7,7$ anos, referente a todo o período de avaliação. Encontrou-se tendência estatisticamente significativa do início do DM-1 em direção a idades mais jovens, com diminuição da média de idade de $12,5 \pm 7,0$ para $9,0 \pm 6,4$ anos ($p < 0.0001$) entre as décadas de 1980 e 2000. Observou-se aumento estatisticamente significativo na proporção de crianças menores de dez anos de idade ao diagnóstico do DM-1 e queda estatisticamente significativa na proporção do grupo com idade superior a dez anos ao longo do estudo, não havendo diferença no comportamento entre gêneros. O maior aumento foi observado entre crianças menores que cinco anos de idade. A maior proporção de indivíduos ao diagnóstico de DM-1 encontrava-se na faixa de 12

a 13,9 anos de idade na década de 1980, passando para 8 a 9,9 anos de idade na década de 2000. Observou-se o estabelecimento de um segundo e menor pico entre 2 e 3,9 anos de idade ao longo do período estudado, caracterizando o DM-1 como de distribuição bimodal em relação à idade de início nessa população. **Conclusão:** A população estudada apresenta tendência temporal estatisticamente significativa em direção a idades mais novas ao início do DM-1 ao longo das últimas três décadas; aumento significativo da proporção de indivíduos menores de 10 anos ao diagnóstico; e estabelecimento de uma clara distribuição bimodal quanto à idade de início da doença.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 1; tendência temporal; idade ao diagnóstico; epidemiologia; Distrito Federal

ABSTRACT

Introduction: Epidemiological studies have shown trends toward younger ages at onset of type 1 diabetes mellitus (T1D) throughout the last five decades, worldwide, with the greatest increase in its incidence rate occurring among children younger than five years old. The follow-up of children and adolescents with T1D at Health Units from the Distrito Federal State Secretary for Health (SES-DF) has driven the clinical perception of higher frequencies of individuals with diagnosis of T1D at younger ages since the decade 1980. **Objectives:** Since there is no epidemiological data on T1D in Distrito Federal (DF) area and just scarce data for the Brazilian population, this study was drawn up in order to recognize the epidemiological behavior of age at onset of T1D over the last three decades in patients followed at DF area; investigate the existence of temporal trends in relation to age at onset of the disease throughout that period; and evaluate the dynamic behavior and the proportion represented by specific age groups out of the total number of cases over time. **Methodology:** This is a multicentric retrospective and descriptive study based on data collected from medical records of 1,214 patients followed at SES-DF, who had the diagnosis of T1D between years 1981 and 2010. Data on demography, age at onset of the disease and the proportion that the specific age groups represented out of the total number of cases for the entire period and for each decade were analyzed. Statistical analysis was performed with the support of the *IBM/PASW Statistics18™* software. **Results:** Out of the total, 637 (52.5%) individuals were female and the average age at diagnosis of T1D was 10.7 ± 7.7 years for the whole studied period. It was found a statistically significant trend toward younger age at diagnosis of T1D, with mean age decreasing from $12.5 (\pm 7.0)$ to $9.0 (\pm 6.4)$ years ($p < 0.0001$) over the 1981 to 2010 period. There was a statistically significant increase in the proportion of children under ten years of age at diagnosis of T1D and a statistically significant drop in the proportion of individuals older than ten years throughout the study, but no difference in the epidemiological behavior between genders. The highest increase was seen among children younger than five years of age. The highest proportion of cases at onset of T1D was represented by the 12 to 13.9 year-old group in the 1980s, shifting to the 8 to 9.9 year-old one in the 2000s. It was observed the establishment of a smaller second peak between 2 and 3.9 years

of age during the studied period, characterizing the disease as presenting a bimodal distribution in terms of age at onset for this group. **Conclusion:** The studied population presented a statistically significant temporal trend toward younger ages at onset of T1D over the last three decades; a significant increased proportion of children under 10 years of age at diagnosis; and the establishment of a clear bimodal distribution of age at T1D onset throughout time.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; temporal trends; age at diagnosis; epidemiology; Distrito Federal

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Incidência do DM-1, ajustada para a idade, em crianças menores de 14 anos de idade (por 100.000 habitantes/ano). Extraída de Projeto DIAMOND, 2006 22
- Figura 2.** Taxa de incidência anual do Diabetes Mellitus tipo 1 (ajustada para idade) entre 1989 e 1998, referente aos 36 centros participantes do estudo EURODIAB. Extraída do Estudo EURODIAB. (7)..... 23
- Figura 3.** Média da idade de início do DM-1 de acordo com o ano-calendário, de 1981 a 2010 51
- Figura 4.** Distribuição dos grupos etários ao início do DM-1, em intervalos de cinco anos 52
- Figura 5.** Proporções das faixas etárias ao início do DM-1, agrupadas em intervalos de cinco anos 53
- Figura 6.** Distribuição das idades ao início de DM-1, ao longo das três décadas analisadas 54
- Figura 7.** Distribuição das idades ao início do DM-1, agrupadas em intervalos de dois anos 55
- Figura 8.** Distribuição das idades ao diagnóstico de DM-1 entre adultos jovens 57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Média (*mediana) da idade de início do DM-1 registradas em alguns países, contemplando representantes de todos os continentes.....	25
Tabela 2. Tendência temporal da média (*mediana) da idade ao diagnóstico do DM-1, em diferentes populações e períodos cronológicos	26
Tabela 3. Estudos brasileiros que registram a média de idade ao diagnóstico do DM-1	33
Tabela 4. Caracterização da população estudada, de acordo com a década ao início do DM-1	48
Tabela 5. Distribuição dos indivíduos (em números absolutos e percentuais) de acordo com a idade ao diagnóstico do DM-1, em cada década estudada	49
Tabela 6. Idade de início do DM-1 do grupo total estudado	50
Tabela 7. Idade de início do DM-1 para indivíduos com diagnóstico antes dos 20 anos de idade	50
Tabela 8. Médias de idade de início do DM-1 entre os anos de 1981 e 2010	52
Tabela 9. Média da idade ao diagnóstico de DM-1 no grupo etário 20-30 anos ...	57
Tabela 10. Proporção entre homens e mulheres no grupo com diagnóstico de DM-1 após os 15 anos de idade	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25OHD	25-hidroxi-vitamina D
ADA	Associação Americana de Diabetes (<i>American Diabetes Association</i>)
CE/SES-DF	Comitê de Ética da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal
DIAMOND	Projeto Diabetes Mundial (<i>Diabetes Mondiale - Multinational Project for Childhood Diabetes</i>)
DF	Distrito Federal
DM	Diabetes mellitus
DM-1	Diabetes mellitus tipo 1
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio-padrão
EURODIAB	Projeto EURODIAB (<i>Epidemiology and prevention of diabetes</i>)
GAD	Descarboxilase do ácido glutâmico (<i>glutamic acid dextracoxylase</i>)
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
HMBI	Hospital Materno Infantil de Brasília
HRAS	Hospital Regional da Asa Sul
HRT	Hospital Regional de Taguatinga
HRS	Hospital Regional de Sobradinho
IA2	Anticorpo antiproteína tirosinofosfatase (<i>anti protein tyrosine phosphatase autoantibody</i>)

IAA	Anticorpo anti-insulina (<i>insulin antibody</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICA	Anticorpo anti-ilhota pancreática (<i>islet cell antibody</i>)
ISPAD	Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrico e da Adolescência (<i>International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes</i>)
LADA	Diabetes autoimune latente do adulto (<i>latent autoimmune diabetes in adults</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PECD-SES/DF	Programa de Educação e Controle do Diabetes da Secretaria de Saúde do Distrito Federal
SES-DF	Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VDR	Receptor da vitamina D
ZnT8	transportador específico do Zinco da célula-β 8

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1	21
1.1.1 Incidência e Prevalência do Diabetes Mellitus tipo 1	21
1.1.1.1 Idade de início do DM-1	24
1.1.2 Tendência temporal da idade de início do DM-1	26
1.1.2.1 Hipóteses sobre o aumento da incidência mundial do DM-1	27
1.1.2.2 Consequências da antecipação da idade de início do DM-1	29
1.1.2.3 Epidemiologia do DM-1 com início da vida adulta	30
1.2 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO BRASIL	31
2 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA	35
3 OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVOS GERAIS	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 PACIENTES E MÉTODOS	40
4.1 Caracterização do estudo	40
4.1.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	41
4.2 METODOLOGIA	42
4.2.1 Desenho do Estudo	42
4.3 PACIENTES	44
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
5 RESULTADOS	48
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	48
5.2 IDADE DE INÍCIO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1	49
5.2.1 Avaliação da idade de início do DM-1	49
5.2.2 Análise da tendência temporal da idade de início do DM-1	51
5.2.3 Comportamento epidemiológico do grupo de adultos jovens	56

6. DISCUSSÃO	60
6.1 DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA DA IDADE AO INÍCIO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO DISTRITO FEDERAL	60
6.2 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM ADULTOS JOVENS DO DISTRITO FEDERAL	66
6.3 IMPACTO DOS RESULTADOS DO ESTUDO NA CONDUTA ASSISTENCIAL EM LACTENTES E PRÉ-ESCOLARES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1	67
6.4 PONTOS LIMITANTES DO ESTUDO	69
7. CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS	75
ANEXOS	91
ANEXO A –	
A.1 Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal	91
A.2 Aprovação da emenda ao projeto	92
A.3 Solicitação de liberação do termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE	93
ANEXO B – Ficha de coleta de dados	94
ANEXO C – Planilha de dados do programa <i>IBM/PASW 18®</i>	95

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) figura entre as condições crônicas mais frequentes em pediatria e constitui-se em um importante problema de saúde pública em âmbito mundial. Caracteriza-se como uma desordem metabólica decorrente de um estado de insuficiência insulínica subsequente à destruição imunomediada das células- β pancreáticas e traduz-se como uma doença multissistêmica que cursa com desregulação do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos (1-3) e dependência de insulina para sobrevivência. Esse processo autoimune se estabelece através de interações complexas e não completamente compreendidas entre fatores epigenéticos e ambientais que atuam em indivíduos geneticamente susceptíveis (1).

Há aspectos quanto à sequência de eventos envolvidos na fisiopatologia da autoimunidade do DM-1 que ainda são questões de debates e estudos, como os fatores e insultos ambientais potenciais gatilhos da resposta autoimune e o tempo transcorrido entre o insulto desencadeador do processo e a manifestação clínica da doença (4, 5). Entre as variáveis ambientais às quais tem sido atribuído provável papel na deflagração do processo autoimune, o maior volume de dados provém de estudos imunológicos que sugerem relação entre exposição a enterovírus e risco de desenvolvimento do DM-1 (6), em especial o enterovírus coxsackie do grupo B, cujos RNA e componentes protéicos encontrados nas células- β de pacientes na fase inicial da doença seriam indícios de sua participação nas fases de ativação da autoimunidade inata e adaptativa dirigida contra essas células (7-9). Há estudos que procuram identificar o possível envolvimento de outros vírus no desencadeamento da autoimunidade do DM-1(10), entre eles o vírus da rubéola (11), citomegalovírus (12) e rotavírus (13). Outros fatores presumíveis que atuariam como desencadeadores ou potencializadores da autoimunidade dirigida contra as células- β pancreáticas tem sido estudados, como a proteína do leite de vaca (14, 15), deficiência de vitamina D (16, 17) e alterações na microbiota intestinal decorrente de mudanças no padrão comportamental (18-20), mas os resultados desses estudos são controversos, não reproduzíveis em pesquisas de diferentes grupos e objetos de grandes discussões (21, 22).

Estudos clínico-moleculares mostram que a susceptibilidade genética ao DM-1 está associada a genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) e genes não-HLA (23-27). Os principais haplótipos HLA associados a um risco aumentado de DM-1 na população caucasiana são HLA-RB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 e o HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:0 (28). Entre os genes candidatos em loci não-HLA fortemente associados a um risco aumentado da autoimunidade e progressão para a doença clinicamente estabelecida estão o *PTPN22*, *INS* e *CTLA4* (25, 27, 29).

Entretanto, apesar da predisposição genética, há evidências importantes da forte e essencial determinação do ambiente em sua gênese (30, 31): a baixa concordância entre gêmeos monozigóticos: estudos com gêmeos homozigóticos mostram que a concordância entre os pares ocorre em 10 a 50% dos casos (32-34), o que sugere a atuação de fatores epigenéticos pós-zigóticos; o fato de haver indivíduos geneticamente suscetíveis que não desenvolvem a doença (32, 35, 36); o aumento na taxa de incidência de DM-1 nas últimas décadas em populações geneticamente estáveis, fato que não deve ser explicado apenas pela disseminação de uma genética de susceptibilidade, mas resultante da maior exposição de indivíduos geneticamente suscetíveis a desencadeantes ambientais (37-40).

Apesar dos mecanismos autoimunes ainda não serem completamente compreendidos, as evidências apontam que a destruição das células- β pancreáticas é mediada não apenas por células T, mas seja resultado de uma interação complexa também envolvendo a participação de linfócitos B contra componentes dessas células (41). Os marcadores sorológicos caracterizadores da autoimunidade do DM-1 são os anticorpos anti-insulina (IAA), anti-ilhota pancreática (ICA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD), antiproteína tirosinofosfatase (IA2) e o antitransportador específico do Zinco da célula- β 8 (ZnT8) (3). Quando a autoimunidade do DM-1 é determinada pela presença desses anticorpos a doença é classificada como DM-1 tipo A, e quando os anticorpos não são detectados é classificada como DM-1 tipo B ou idiopático.

Em relação ao padrão de hereditariedade no DM-1, dados populacionais mostram que a agregação familiar pode ser reconhecida em até 20% dos casos (42, 43). Outra característica hereditária da doença é o fato da mesma ser até três vezes

mais frequente em indivíduos cujos pais apresentam DM-1 do que quando as mães apresentam a doença (44-46).

O conhecimento da biologia da interação entre genética e fatores ambientais é fundamental para se compreender a patogênese do DM-1, a heterogeneidade em sua apresentação clínica entre diferentes indivíduos e populações, e inclusive embasar estudos de intervenção preventiva. Além de estudos clínico-moleculares, a análise do comportamento epidemiológico do DM-1, no tempo e no espaço e em diferentes regiões do globo, constitui-se em uma ferramenta importante à área de pesquisa em diabetes. Resultados de estudos epidemiológicos de uma população podem ter limitações ao serem extrapolados a outras, pelos distintos padrões de interação entre susceptibilidade genética e fatores ambientais. Entretanto, esses dados podem ser complementares e, se adequadamente trabalhados e interpretados, subsidiarem estudos de avaliação de fatores de risco genéticos e ambientais ao desenvolvimento da doença nas diferentes populações.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

1.1.1 Incidência e Prevalência do Diabetes Mellitus Tipo 1

Alguns aspectos epidemiológicos do DM-1 ainda são enigmáticos. Estudos populacionais tem registrado variabilidade significativa nas taxas de incidência e prevalência do DM-1 nas distintas regiões do globo (37, 38, 47, 48). Essa imagem multifacetada parece decorrer, ao menos em parte, da heterogeneidade de padrões de interação entre susceptibilidade genética e fatores ambientais aos quais os diferentes grupos populacionais têm sido expostos ao longo do tempo (48-50).

O estudo DIAMOND (*Diabetes Mondiale - Multinational Project for Childhood Diabetes*), organizado pela Organização Mundial de Saúde –OMS (47) com o objetivo de investigar a incidência mundial de DM-1 entre crianças até 14 anos de idade no período de 1990 a 1999, mostrou variação nas taxas de incidência entre 0,1:100.000 indivíduos por ano na China e Venezuela até 40,9:100.000 indivíduos por ano na Finlândia, país com a maior incidência mundial (figura 1). Esse estudo registrou também aumento na taxa de incidência do DM-1 em cerca de 2,8% ao ano ao longo da década de 1990, em âmbito mundial. Para realização do mesmo, foram

envolvidos 57 países e 114 centros de investigação distribuídos em todos os continentes, refletindo os dados de cerca de 84 milhões de crianças e adolescentes até 14 anos de idade.

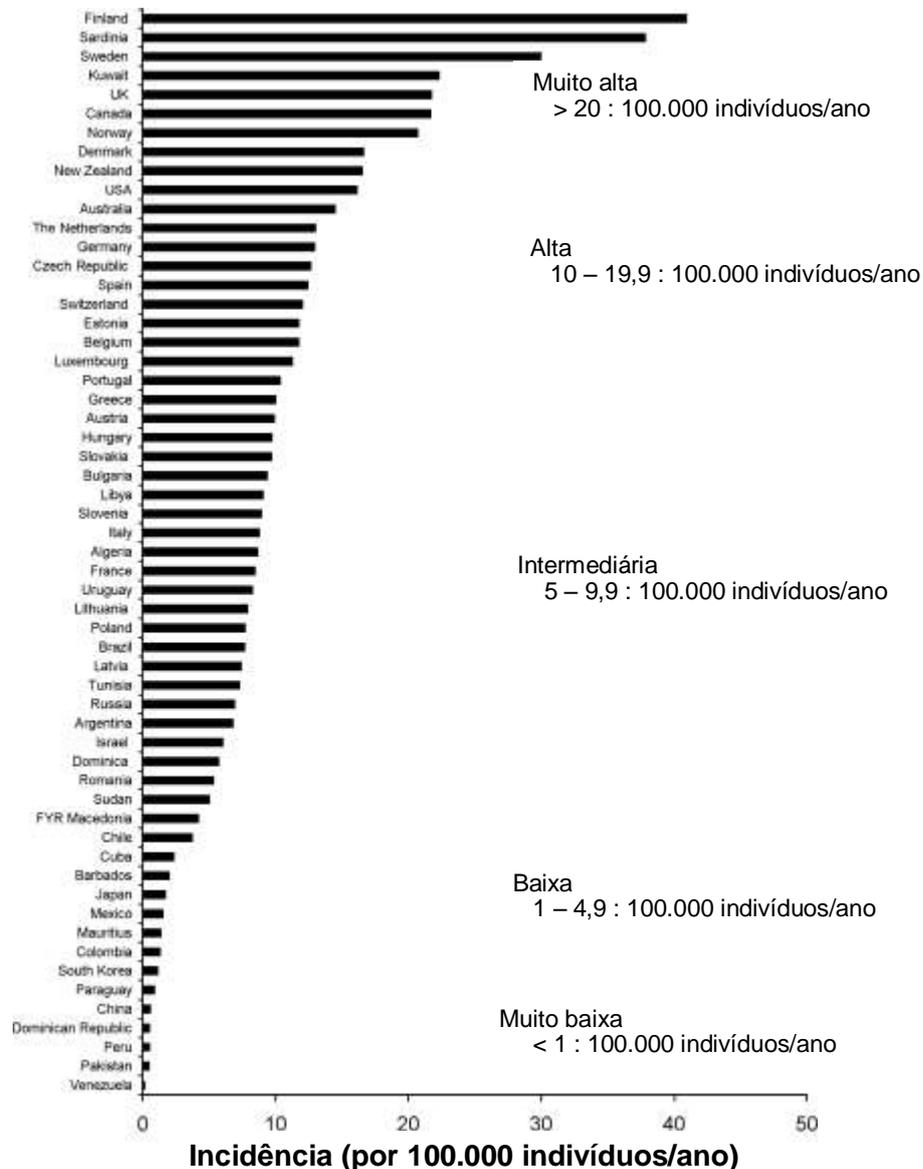


Figura 1 - Incidência do DM-1, ajustada para a idade, em crianças menores de 14 anos de idade (por 100.000 indivíduos /ano). Países listados em ordem descendente de acordo com a incidência. Extraída do Projeto DIAMOND, 2006 (47).

O Brasil participou dessa pesquisa, tendo sido classificado na época como parte do grupo de incidência intermediária, a partir de dados da cidade de Bauru (SP), com incidência de 8:100.000 indivíduos/ano entre 1990 e 1992, e da cidade de Passo Fundo (RS), com incidência de 7:100.000 indivíduos/ano entre 1996 e 1999.

Outro estudo colaborativo prospectivo internacional em DM-1, o Projeto EURODIAB (*Epidemiology and prevention of Diabetes*) (38), composto por 44 centros de investigação, com participação de quase todos os países do continente europeu e com cobertura de aproximadamente 30 milhões de crianças, tornou-se uma referência epidemiológica ao registrar dados referentes a cerca de 47.000 crianças com até 14 anos de idade e com diagnóstico de DM-1 entre 1986 e 2006. Entre outros aspectos, esse estudo confirmou a grande variabilidade nas taxas de incidência entre diferentes populações no continente europeu (figura 2).

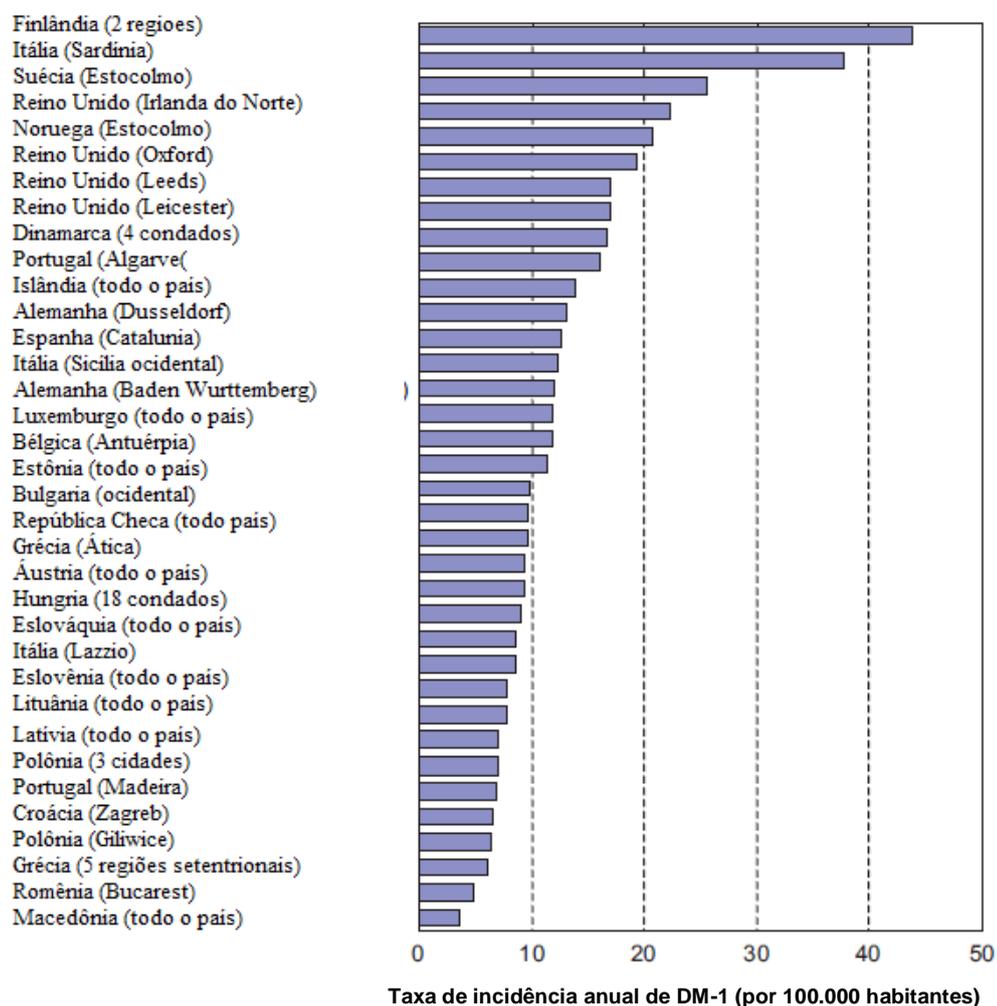


Figura 2 - Taxa de incidência anual do Diabetes Mellitus tipo 1 (ajustada para idade) entre 1989 e 1998, referente aos 36 centros participantes do estudo EURODIAB. Extraída do Estudo EURODIAB. (38)

Apesar de problemas metodológicos e deficiências de registros poderem estar envolvidos nas diferenças encontradas em relação às taxas de incidência em diferentes países, esses resultados devem ser valorizados. Dados provenientes dos países europeus são considerados os mais completos e confiáveis e mesmo entre

eles há diferenças significativas nas taxas de incidência, por exemplo ao se comparar os índices encontrados na Finlândia (> 40:100.000 indivíduos/ano) e na Macedônia (4.2:100.000 indivíduos/ano).

Análises de estudos de populações dos cinco continentes corroboram que a taxa de incidência do DM-1 entre crianças e adolescentes tem aumentado aproximadamente entre 2,5 a 3% ao ano desde a década de 1970 (51-54).

1.1.1.1 Idade de início do DM-1

O pico de incidência do DM-1 registrado na literatura na última década mostra variabilidade entre as populações (55), algumas com pico entre 10 e 14 anos de idade, como Noruega (56) e Rússia, (57, 58) e outras abaixo dos 10 anos, como Grécia (59). Outro aspecto epidemiológico importante proveniente de vários estudos refere-se à observação de que o maior aumento proporcional nas taxas de incidência vem ocorrendo entre crianças com menos de cinco anos de idade em alguns países, e no grupo entre 5 e 9 anos de idade em outros (60-63). Apesar da incidência de DM-1 ser menor que a encontrada entre crianças e adolescentes, até cerca de 25% dos casos são diagnosticados na vida adulta em várias regiões (64).

É interessante a análise da dinâmica epidemiológica do DM-1 na Finlândia. Karvonen et al (65) registraram aumento significativo na incidência de DM-1 de 1965 a 1989, sendo que entre crianças abaixo de 5 anos de idade o aumento anual da incidência foi maior (4,2% ao ano) do que no grupo de 5 a 9 anos (2,5% ao ano) e que no grupo de 10 a 14 anos (1,3% ao ano). Um aspecto revelado por esse estudo foi que o aumento da incidência entre meninos ocorreu a partir de meados dos anos 1960, mas entre as meninas apenas a partir de meados da década de 1970. Outro estudo de coorte Finlandês, mostrou aumento na incidência do DM-1 de 31,4:100.000 habitantes em 1980 para 64,2:100.000 em 2005 (17), com aumento da incidência anual também maior no grupo de 0 a 4 anos de idade (4,7%).

Outro dado interessante refere-se às diferenças entre os gêneros quanto às faixas etárias de pico de incidência do DM-1 na Suécia, que entre 1983 e 1998 no grupo masculino manteve-se entre 10 a 14 anos e no grupo feminino passou de 10 a 14 anos para 5 a 9 anos (66).

Feltbower et al (67) investigaram a incidência e a idade de início do DM-1 em indivíduos de até 29 anos que tiveram o diagnóstico entre 1980 e 2000 em Yorkshire (Reino Unido) e encontraram aumento na taxa de incidência anual de 5,9% para o subgrupo de 0 a 14 anos, enquanto o subgrupo de 15 a 29 anos apresentou taxa estável. Tendência distinta foi descrita no Japão entre as décadas de 1970 e 1990, onde a incidência do DM-1 manteve-se estável entre crianças e adolescentes na década de 1990 (68).

A variabilidade observada na idade de início do DM-1 em diferentes populações do globo e em distintos períodos do tempo está ilustrada na tabela 1.

Tabela 1 – Média (*mediana) da idade de início do DM-1 registradas em alguns países, contemplando representantes de todos os continentes

População estudada (Referência)	Período de avaliação	Média de idade ao diagnóstico de DM-1 (em anos)	Intervalo etário estudado
Alemanha (69)	1995 – 2009	9,2 ± 4,2	< 18 anos
Canada (70)	1994 – 2000	9,9 ± 4,7	< 18 anos
Chile (71)	1988 – 2003	8,1 ± 4,1	< 16 anos
China (Shenyang) (72)	2004 – 2008	8,3 ± 4,0	< 14 anos
Espanha (73)	2004 – 2008	Com cetoacidose: 7,4 ± 4,1 Sem cetoacidose: 8,5 ± 3,6	< 15 anos
Estados Unidos (representativo da nação) (74)	2009 (estudo transversal)	8,1	< 20 anos
Finlândia (75)	2002 – 2005	Mulheres: 7,7 Homens: 8,2	< 15 anos
Grécia (76)	1978 – 2008	8,3 ± 5,0	< 16,4 anos
Japão (68)	1965 – 1979	8,8 ± 4,1	< 18 anos
Nova Zelândia (Auckland) (77)	1999 – 2013	Com cetoacidose: 8,6 ± 4,1 Sem cetoacidose: 8,6 ± 3,8	< 15 anos
Reino Unido (Birmingham) (78)	2004 – 2007	10,5*	< 15,9 anos
Ruanda (79)	2004 - 2011	15,1 ± 5,0	< 26 anos
Sultanato de Omã (80)	2006 - 2013	6,7 ± 3,7	< 14 anos
Suécia (81)	1977 - 2001	8,8 ± 3,9	< 16 anos

1.1.2 Tendência Temporal da Idade de Início do DM-1

Estudos epidemiológicos que avaliaram o comportamento da idade de início do DM-1 ao longo das últimas cinco décadas descrevem nítida tendência temporal em direção a idades mais jovens, com médias de idade de início diferentes entre as distintas populações avaliadas, evidenciando que o padrão heterogêneo também é encontrado na dinâmica epidemiológica do DM-1 ao longo do tempo e do espaço. Resultados de alguns estudos que avaliaram a tendência temporal de idade de início do DM-1 em diferentes populações estão reunidos na tabela 2. Ressalta-se o comportamento epidemiológico descrito no Japão (68), com aumento da idade de início do DM-1 entre as décadas de 1970 e 1990, o que reforça a variabilidade epidemiológica da doença encontrada em diferentes populações. Outro aspecto diferente na população japonesa é a maior incidência do DM-1 no sexo feminino sobre o masculino (1,5:1), diferente do observado nas demais regiões mundiais, nas quais não há diferença na incidência entre os gêneros.

Tabela 2 - Tendência temporal da média (*mediana) da idade ao diagnóstico do DM-1, em diferentes populações e períodos cronológicos

População Estudada	Período de avaliação	Média (*mediana) da idade ao diagnóstico (em anos)	Referência
Anatolia (Turquia)	1969 – 1991	9,5 *	(59)
	1990 – 2000	7,3 *	
	2000 – 2010	7,0 *	
Colorado (Estados Unidos)	1978 -1983	10,7 ± 3,9	(82)
	1984 – 1988	9,9 ± 4,0	
	1989 – 2004	9,9 ± 4,2	
Japão	1973 – 1977	8,7	(68)
	1988 – 1992	9,9	
Sérvia (estudo nacional)	1992 – 2001	10,3 ± 4,7	(83)
	2002 – 2011	7,9 ± 4,5	
Yorkshire (Reino Unido)	< 14 anos	1980	(67)
		2000	
	< 29 anos	1980	
		2000	

Em alguns trabalhos não foram apresentados os respectivos desvios-padrão.

1.1.2.1 Hipóteses sobre o aumento da incidência mundial do DM-1

As causas do aumento da incidência do DM-1 em grupos mais jovens, em especial os menores de 5 anos de idade, ainda não são estabelecidas. Alguns trabalhos descrevem associação entre haplótipos específicos, como o HLA-B*39 (84) e DBR1*03 (85), e aumento do risco de aparecimento do DM-1 em idades mais jovens. Entretanto, a taxa de incremento da incidência do DM-1 em idades mais precoces descritas em populações geneticamente estáveis (39, 40) não seria compatível apenas com a distribuição populacional desses haplótipos, mas reforça a hipótese de que esse processo seja decorrente da disseminação de fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis. As três principais e mais discutidas hipóteses que procuram explicar essa dinâmica epidemiológica são:

-hipótese da higiene (86-88): por essa hipótese, o DM-1 é estudado como uma doença da civilização moderna e a melhora da infraestrutura sanitária da sociedade promoveria menos enfretamento ao sistema imunológico, deixando-o menos ativo, e essa baixa demanda promoveria um estado de desequilíbrio quando a resposta imunológica fosse solicitada, predispondo reações autoimunes direcionadas contra antígenos e tecidos diferentes do alvo primordial. Nesse contexto, o indivíduo estaria em situação de maior vulnerabilidade autoimunológica quando o organismo entrasse em contato com agressores ambientais (vírus, proteínas não-próprias ou outras substâncias desreguladoras). Esse quadro estaria potencializado pelo fato das melhores condições sanitárias influenciarem também na modulação da microbiota intestinal, com conseqüente impacto no processo de amadurecimento e funcionamento das células do sistema imune. Essa hipótese tem como suporte os dados epidemiológicos que mostram maiores índices de incidência e prevalência do DM-1 em países desenvolvidos com alto índice de desenvolvimento humano, e menores índices em nações com condições mais precárias de infraestrutura social e sanitária, como desenhado nos estudos DIAMOND (47) e EURODIAB (38) .

-hipótese do acelerador / sobrecarga (89-91): por essa hipótese, o rápido ganho de peso durante a fase de lactente levaria a um aumento da demanda metabólica, promoveria um situação de resistência insulínica e conseqüente hiperinsulinemia. Essa situação desencadearia estresse metabólico das células- β

pancreáticas, promovendo estímulo à autoimunidade adaptativa, com as células apresentadoras de antígenos deflagrando resposta imunológica dirigida contra antígenos próprios das células-β pancreáticas. Essa hipótese teria como suporte o aumento na incidência e prevalência de excesso de peso na infância em âmbito mundial, que nas últimas três décadas vem sendo observado desde o primeiro ano de vida em várias populações.

-hipótese da hipovitaminose D (16, 17, 92): é bem conhecido o papel fisiológico da forma ativa da vitamina D (1,25-diidroxi-vitamina D; calcitriol), na modulação e do equilíbrio entre as respostas imunes do tipo celular e humoral (93, 94). Baixas concentrações séricas do calcitriol parecem deslocar esse equilíbrio em direção à resposta autoimune celular, predispondo o indivíduo a distúrbios da autoimunidade celular, como o lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla e DM-1. Entretanto a falta de consenso sobre alguns aspectos conceituais da fisiologia da vitamina D aumentam as controvérsias sobre essa hipótese, a começar pela definição da faixa de normalidade de sua concentração sérica, que é avaliada pela dosagem do metabólito precursor 25-hidroxi-vitamina D (25OHD), e conseqüentemente do ponto de corte para se considerar hipovitaminose D. Enquanto alguns grupos atribuem à normalidade da 25OHD valores acima de 30 ng/mL (95), outros consideram normais valores acima de 20 ng/mL (96). Apesar de se conhecer o papel do calcitriol na fisiologia óssea e de outros tecidos, não se conhece o real impacto de suas baixas concentrações em desordens extra-esqueléticas. Há estudos que não reconhecem associação entre concentrações séricas de 25OHD e risco de DM-1 na infância (22, 97). Além desses aspectos, as melhores e mais atuais evidências científicas de estudos prospectivos e de meta-análise mostram apenas relação de associação entre concentrações séricas baixas de 25OHD e DM-1, mas não de causalidade (98, 99). Uma hipótese que também procura associar disfunções do sistema endócrino Vitamina D com o DM-1 em algumas populações aponta determinados polimorfismos do receptor da vitamina D (VDR), como *FokI* e *BsmI*, a um risco aumentado de desenvolver DM-1 (100, 101). Entretanto, os resultados desses estudos ainda são limitados e controversos e não suficientes para definir relação de causalidade entre polimorfismos do VDR e DM-1.

Cada uma dessas propostas têm suas fragilidades, não são reprodutíveis em todos os cenários e há conflitos de resultados e interpretações entre vários trabalhos

que procuram associar a gênese do DM-1 a essas condições (102-104) . Como a formulação dessas hipóteses baseou-se, ao menos em parte, em dados populacionais, deve-se lembrar que correlações podem ser válidas a determinados grupos e não a outros, uma vez que a resposta do organismo aos diferentes mecanismos estressores (metabólicos ou ambientais) pode apresentar importante variabilidade entre indivíduos de um mesmo grupo e entre populações.

1.1.2.2 Consequências da antecipação da idade de início do DM-1

É bem documentado o fato de pacientes com DM-1 apresentarem maior prevalência que a população geral de outras doenças autoimunes, em especial tireoidites e doença celíaca (105-107). Um estudo prospectivo multicêntrico realizado entre 1995 e 2007 envolvendo 177 centros pediátricos na Alemanha e Áustria, constituído de 31.104 pacientes com DM-1, encontrou positividade para anticorpos antitireóide em 15% e doença celíaca em 11% dos indivíduos (107). Outros estudos observaram que pacientes com DM-1 nos quais a doença se manifestou em idades mais precoces apresentavam maior prevalência de doença celíaca (105). Estudos brasileiros com crianças e adolescentes com DM-1 mostram prevalências superiores à população geral de anticorpos antitireóide (até 28%), de disfunção tireoideana (até 7,3%) (108-111), antitransglutaminase/antiendomísio (até 6,2%) e doença celíaca manifesta e comprovada por biópsia intestinal (até 3,1%) (112-114).

Uma questão que aparece junto às mudanças observadas na idade de aparecimento do DM-1 seria a existência de uma relação entre manifestação do DM-1 em idades mais jovens e maior predisposição ao desenvolvimento precoce de outras autoimunidades (principalmente tireoidites e doença celíaca) ou ao desenvolvimento precoce de complicações crônicas secundárias ao DM-1 (retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares).

Em relação ao desenvolvimento de retinopatia e retinopatia proliferativa, os estudos mostram que indivíduos que tiveram diagnóstico antes dos 5 anos de idade apresentavam menor risco ou maior intervalo de tempo até o aparecimento da condição clínica, quando comparados ao grupo cujo diagnóstico do DM-1 ocorreu entre 5 e 15 anos de idade (115-117), sugerindo um efeito maior da puberdade do que do tempo de doença no desenvolvimento de retinopatia (118). Quanto à

nefropatia, estudos mostram que o aparecimento de microalbuminúria e a evolução para doença renal terminal não sofre influência da idade de início do DM-1, mas do tempo de duração da doença (116, 119). Um estudo sueco com 9.974 pacientes com DM-1 registrou que hospitalizações por situações graves decorrentes de nefropatias, infarto miocárdico, convulsões e doença arterial periférica foram mais prevalentes entre aqueles cujo diagnóstico aconteceu após os 10 anos de idade e no sexo feminino (120).

Quanto ao risco de desenvolver uma subsequente autoimunidade, estudos mostram que a incidência de doença celíaca é maior nos grupos cujo diagnóstico de DM-1 ocorreu em idades mais novas, em especial no sexo feminino (121, 122). A predisposição à coexistência das duas autoimunidades é bem definida para indivíduos com susceptibilidade genética conferida pela expressão dos haplótipos *HLA-DQ2* e *HLA-DQ8* (123, 124). Em relação ao desenvolvimento de autoimunidade dirigida contra a tireóide (tireoidite autoimune e hipertireoidismo autoimune) e contra as células gástricas parietais, o risco é maior em crianças e adolescentes com diagnóstico de DM-1 em idades maiores (125, 126).

1.1.2.3 Epidemiologia do DM-1 com início na vida adulta

O diagnóstico de DM-1 em adultos jovens (entre 20 e 30 anos) pode ser um desafio pela superposição de sinais e sintomas com o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) e o diabetes autoimune latente do adulto (LADA), cuja idade limite utilizada para definição não é consensual na literatura. Como nem sempre a avaliação da anticorpopênese relacionada ao DM-1 (IAA, ICA, anti-GAD, IA2 e anti-ZnT8) é acessível, as revisões literárias registram que os critérios diagnósticos mais utilizados nessa discriminação são os sinais clínicos característicos e a necessidade de início imediato de insulina e posterior manutenção dessa terapia para assegurar o controle glicêmico (127).

Um aspecto interessante nesse grupo, e que já pode ser observada após os 15 anos de idade em vários estudos, é a descrição de maior prevalência da doença no sexo masculino, cuja proporção homens:mulheres que pode chegar a 2,8:1 (128), diferente do que acontece nas faixas etárias mais jovens, nas quais não se observa prevalência de um gênero (127, 129). No entanto, na maior parte dos estudos que

registram essas diferenças de proporção os valores encontrados homens:mulheres encontram-se entre 1,2:1 e 1,8:1(127). Entre as hipóteses que procuram explicar esse fenômeno diferencial estão:

-provável maior exposição e maior intensidade de resposta do sexo masculino a desencadeadores ambientais (127, 129, 130), como infecções virais em etapas específicas da vida. Há estudos que descrevem a infecção materna por enterovirus durante a gestação de fetos masculinos (130) como fator de risco ao aparecimento de DM-1 na adultícia jovem desses indivíduos, sugerindo o envolvimento de algum fator epigenético nesse processo.

-maior vulnerabilidade das células- β pancreáticas à destruição autoimune pelo fato do homem ter caracteristicamente um ambiente endógeno menos estrogenizado. Há estudos que mostram que o estrógeno é um fator protetor dessas células em doenças metabólicas (127, 131).

-idade de início do DM-1 determinada por susceptibilidade genética gênero-dependente. Há estudos que registram que alguns haplótipos condicionariam uma maior prevalência do aparecimento do DM-1 entre homens adultos jovens mas não entre mulheres, como por exemplo os haplótipos HLA-DQ2/DQ8-negativo (132) e DR3/X positivo (133).

As duas primeiras situações de risco descritas estariam também associadas à susceptibilidade genética. Entretanto, tais propostas apresentam fragilidades teórico-clínicas (134) e são questionadas por alguns pesquisadores.

Em um contexto mais amplo, os estudos mostram tendência à diminuição da incidência do DM-1 entre adultos jovens nas últimas décadas, mas as conclusões não são uniformes. Há estudos que mostram diminuição na taxa de incidência nesse grupo etário ao longo das últimas décadas, como na Lituânia de 1981 a 2008 (135); enquanto há aqueles que descrevem aumento na taxa incidência, como na Itália setentrional entre os anos de 1984 e 2004 (136).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO BRASIL

O conhecimento das características epidemiológicas de uma doença é uma ferramenta valiosa e necessária aos profissionais de saúde que lidam com os pacientes que apresentam a respectiva condição clínica, qualificando-os com dados

que permitam exercer em tempo hábil e oportuno a suspeição, o diagnóstico e a intervenção em seus vários aspectos, e aos gestores de saúde pública, ao prover material para a formulação, reestruturação e análise do impacto das políticas de saúde pública em âmbito municipal, regional e federal.

Apesar da importância dos estudos epidemiológicos e sua implicação na prática clínica, no Brasil há poucos estudos sobre incidência e prevalência do DM-1 na faixa etária pediátrica.

O estudo multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes Mellitus no Brasil (137), realizado entre 1987 e 1988, englobou nove capitais e avaliou dados de indivíduos de 30 a 69 anos, o qual mostrou prevalência do DM de 7,6%. Um estudo subsequente, na região de Ribeirão Preto (SP), entre setembro de 1996 e novembro de 1997, registrou uma prevalência de DM de 12,1% para a população entre 30 a 69 anos de idade. A análise conjunta desses dois estudos registrou aumento de 59% na prevalência de DM na população brasileira nesse período de 10 anos(138). Entretanto, esses estudos não focaram detalhes da epidemiologia do DM-1 e nem a população pediátrica ou a de adultos jovens, entre 20 e 30 anos, permanecendo uma lacuna importante nesse conhecimento.

Em relação ao perfil epidemiológico do DM-1 na população pediátrica brasileira, há 3 estudos publicados que investigaram dados de prevalência e incidência. Um inquérito realizado no Estado de São Paulo mostrou incidência de 7,6 por 100.000 habitantes por ano entre 1987 e 1991 (139). Como mencionado anteriormente, em relação à incidência do DM-1 na faixa etária pediátrica, dois centros brasileiros participaram do estudo DIAMOND, da OMS: Bauru (SP) e Passo Fundo (RS). No estudo de Bauru os pesquisadores associaram os resultados da pesquisa de 1990-1999 e de 1986-2006 e encontraram incidência de 10,4:100.000 habitantes por ano nesse maior período (140), registrando aumento da incidência de 2,8:100.000 habitantes em 1986 para 18,49:100.000 habitantes em 2002. Esses mesmos autores observaram que a média de idade de diagnóstico do DM-1 foi de $8,7 \pm 3,8$ englobando todo o período. Em Passo Fundo, encontrou-se incidência de 12:100.000 indivíduos no ano de 1996, e 7:100.000 indivíduos por ano no período de 1996-1999 (141).

Em relação à idade de diagnóstico do DM-1 na população pediátrica brasileira há poucos estudos publicados, os quais estão resumidos na tabela 3.

Tabela 3 – Estudos brasileiros que registram a média de idade ao diagnóstico do DM-1

População estudada (Referência)	Período do início do DM-1	Média de idade ao diagnóstico de DM-1 (em anos)	Intervalo etário Estudado
Bauru –SP (140)	1986 – 2006	8,7 ± 3,8	< 15 anos
Campina Grande – PB (142)	1999	9,1	< 18 anos
Passo Fundo -RS (141)	1996	8,5	< 15 anos
Recife -PE (108)	Dados transversais em 2006 Período de diagnóstico não especificado	7,3 ± 3,4	Não especificado
Estudo Nacional (143)	1990 - 2010	7,1 ± 3,7	< 18 anos

Nesse contexto, compreende-se a importância do conhecimento do perfil epidemiológico do DM-1 em nossa população, as mudanças e tendências na dinâmica desse perfil ao longo do tempo para ter-se ferramentas que nos permitam analisar o impacto dessa dinâmica na prática clínica e na estruturação de políticas de saúde pública da em âmbito municipal, regional e nacional.

Os padrões epidemiológicos do DM-1 variam consideravelmente entre os grupos ao redor do mundo e dados de uma população não podem ser estendidos às outras integralmente, uma vez que as repercussões das inter-relações entre susceptibilidade genética e fatores ambientais podem ter expressões distintas. Entretanto, dados provenientes de diferentes regiões podem ser analisados em conjunto e mostrarem complementaridade, provendo, assim, evidências científicas importantes a um melhor conhecimento dos processos clínicos e moleculares envolvidos na fisiopatologia do DM-1.

2. JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

2 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Esse estudo foi desenhado com o objetivo inicial de preencher algumas lacunas e responder algumas questões sobre o atual estágio de conhecimento epidemiológico do DM-1 no Distrito Federal (DF) e sobre alguns aspectos que também possam ser comuns às demais Regiões do território brasileiro. Tais questionamentos foram expostos a partir de percepções presentes na prática clínica diária pediátrica e endocrinológico-pediátrica:

- considerável aumento da frequência de indivíduos com diagnóstico de DM-1 em idades mais jovens, tanto em primodescompensação diabética nas Unidades de Pronto Atendimento como em seguimento em Unidades Ambulatoriais do DF;

- percepção semelhante à anteriormente citada expressa por pediatras e endocrinologistas pediatras de outras Regiões brasileiras;

- escassez de estudos que focam primariamente em resgatar dados epidemiológicos em larga escala sobre idade ao diagnóstico do DM-1 na população do DF e na população brasileira, incluindo o perfil de distribuição de incidência nas diversas faixas etárias;

- carência de registros literários de longo período de observação sobre tendência temporal em relação à idade de início da doença no país;

- exiguidade de dados para comparação da dinâmica epidemiológica do DM-1 da população do DF e do Brasil com as populações de outros países.

Atualmente, o DF tem aproximadamente 2,8 milhões de habitantes, domiciliados em Brasília e em outras trinta Regiões Administrativas (144). Como esses municípios são relativamente jovens, com menos de 60 anos de fundação, e pela história da construção da capital do país, todos são formados por migrantes e descendentes de indivíduos provenientes das diversas Regiões do país. Tal aspecto atribui uma característica especial à população do DF para esse estudo: ela reflete parte das bases genéticas, dos hábitos e dos padrões de exposição ambiental vivenciados por uma parte representativa da população brasileira, variáveis essas potencialmente envolvidas na patogênese do DM-1. Desta forma, além dos dados obtidos permitirem melhor compreensão das características epidemiológicas da doença na população distrital, eles podem subsidiar estudos mais abrangentes em relação à população brasileira e inclusive, com os devidos cuidados de extrapolação,

permitir conhecer aspectos epidemiológicos que sejam partilhados, ao menos em parte, às demais Regiões do país. Essa somatória de dados é fundamental para se conhecer o perfil epidemiológico do DM-1 em território nacional.

Os dados obtidos a partir dessa pesquisa também podem ser ferramentas importantes para:

- subsidiar a execução de estudos posteriores sobre investigação dos fatores de risco genéticos e ambientais envolvidos na gênese e na determinação da idade de início do DM-1 na nossa população;

- embasar investigações futuras em estudos locais e nacionais de correlação entre idade de início da doença e evolução clínico-metabólica e risco para o desenvolvimento de outras doenças autoimunes e de comorbidades crônicas relacionadas ao diabetes, como as complicações micro e macrovasculares, permitindo antecipação dos cuidados ante a essas situações, minimizando ou evitando o desenvolvimento das mesmas.

Finalmente, os dados desse estudo podem sinalizar pontos importantes a serem discutidos e trabalhados em relação ao manejo dos pacientes com DM-1, tanto com profissionais de saúde que lidam com essa situação (pediatras, endocrinologistas pediatras, odontólogos, enfermeiros, nutricionistas, educadores físicos, entre outros), como pelos gestores de saúde pública. Os profissionais de saúde devem estar conscientes e prontos a reconhecer sinais e sintomas do DM-1 em indivíduos mais jovens (principalmente lactentes e pré-escolares), entre outras razões para se evitar, ou ao menos minimizar, o risco dessas crianças receberem o diagnóstico da doença apenas em situação de cetoacidose diabética. Os dados obtidos a partir das mudanças epidemiológicas quanto à idade de manifestação da doença constituem-se em evidências para discussão, formulação, revisão e adaptação de políticas de saúde pública relacionadas aos cuidados e acolhimento de pacientes diabéticos tipo 1, com o objetivo de assegurar acesso universal e eficaz à saúde integral dos pacientes e seus familiares.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS:

3.1.1 Conhecer e analisar a idade de início do DM-1 em pacientes acompanhados nas Unidades de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF) ao longo do período de 1981 a 2010.

3.1.2 Investigar a existência de tendência temporal na idade de início do DM-1 nessa população, no referido período.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

3.2.1 Avaliar as proporções que faixas etárias específicas (agrupadas em períodos de 5 anos) representam em relação ao número total de casos e a evolução dessas proporções ao longo do período 1981-2010.

3.2.2 Avaliar o comportamento da idade ao início do DM-1 entre indivíduos que tiveram o diagnóstico como adultos jovens (entre 20 e 30 anos de idade)

3.2.3 Avaliar a existência de diferenças no comportamento epidemiológico em relação ao gênero ao longo do período estudado.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo multicêntrico retrospectivo e descritivo baseado na coleta de dados dos prontuários médicos de indivíduos que tiveram o diagnóstico de DM-1 entre os anos de 1981 e 2010, sem limites de idade, acompanhados em hospitais e unidades de saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF) que oferecem serviços de Endocrinologia Pediátrica e Endocrinologia Clínica à população. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da SES-DF (CE/SES-DF), registrado sob número 409/2011, parecer número 0369/2011, com a concordância dos diretores e chefes dos Serviços de Pediatria e Endocrinologia dos respectivos hospitais (Anexo A.1).

A coleta de dados aconteceu entre os meses de outubro de 2011 e outubro de 2012. Para esse processo de resgate dos dados contou-se também com a parceria de endocrinologistas pediatras e endocrinologistas clínicos da SES-DF que acompanham pacientes com DM-1.

Inicialmente foram resgatados os dados de pacientes que eram ou foram acompanhados em cinco grandes hospitais da SES-DF: Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), Unidade de Assistência Mista da Asa Sul (Hospital Dia), Hospital Regional de Sobradinho (HRS), Hospital Regional de Taguatinga (HRT) e Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Os registros dos pacientes que não eram mais acompanhados nos respectivos serviços foram obtidos a partir de listas de pacientes com diabetes (incluindo DM-1 e DM-2) que foram organizadas pelas equipes de enfermagem e de médicos que trabalhavam nos hospitais desde a década de 1980.

Posteriormente, para ampliar o número de participantes do estudo, solicitou-se ao Comitê de Ética uma extensão da cobertura dos serviços de saúde de acesso a esses pacientes, sendo aprovada a Emenda ao Projeto inicial (Anexo A.2). Com essa aprovação realizou-se a coleta de dados dos registros dos pacientes junto às Farmácias de Distribuição de Insulina da SES-DF nas Regionais do Gama, Taguatinga e Asa Sul, com a aprovação dos respectivos coordenadores farmacêuticos. Nessas farmácias pacientes acompanhados em outros hospitais e

em unidades básicas de saúde da SES-DF dirigiam-se mensalmente para recebimento dos análogos de insulina, que são distribuídos pela SES-DF.

Como no Distrito Federal a dispensação de insulina pela SES-DF contempla também o fornecimento dos análogos de insulina, há pacientes com condições sócio-econômicas elevadas, domiciliadas em regiões administrativas caracteristicamente de alto poder aquisitivo que optaram por ser acompanhados no serviço público. Desta forma, como o seguimento ambulatorial do DM-1 em Hospitais e Unidades de Saúde da SES-DF e o fornecimento das insulinas contempla indivíduos de todas as condições sócio-econômicas dessa região, a amostra avaliada nesse estudo confere representatividade do universo da população do DF.

4.1.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Foi requerido e aprovado pelo CE-SES/DF (Anexo A.3) a liberação da exigência do TCLE, pelos seguintes motivos, os quais comprometeriam a dinâmica de resgate dos prontuários dos pacientes: não se dispor dos contatos atualizados de uma parcela significativa dos pacientes para convocá-los e convidá-los a participar do estudo; vários indivíduos constantes da lista de pacientes com DM-1 (elaborada pelas equipes médicas e de enfermagem ao longo das 3 décadas) não comparecem com a regularidade esperada às consultas, outros não mais acompanham nos hospitais ou unidades de saúde que participariam do estudo (por mudança de cidade ou de serviço de seguimento, principalmente os pacientes que tiveram o diagnóstico nas décadas de 1980 e 1990) e outros já terem falecido. Por ser um estudo retrospectivo baseado na coleta de dados demográficos dos prontuários não haveria exposição individual dos pacientes. A obrigatoriedade de se obter do paciente, ou seu responsável, o TCLE para a realização desse estudo poderia gerar perda significativa da amostragem e lentificação do resgate dos dados, o que comprometeria a viabilidade e execução da pesquisa pelo risco de não se atingir o número necessário de pacientes para se obter amostra estatisticamente representativa da população. O resgate do maior número possível de prontuários para obter a idade dos pacientes ao diagnóstico do DM-1 seria importante para se proceder com esse estudo e permitir a análise da existência ou não de uma

tendência temporal na idade ao diagnóstico da doença ao longo das três últimas décadas na população do DF, que se constituía no objetivo principal desse estudo.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Desenho do Estudo

Para desenho inicial do estudo, o tamanho mínimo da amostra foi calculado com o suporte do programa EpiInfo®, versão 3.5.1 (*Center for Disease Control*, Atlanta, GA, Estados Unidos), referindo-se à população do Distrito Federal como de 2.570.160 habitantes, segundo estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística -IBGE para o ano de 2010.(145)

Como discutido anteriormente, não há dados precisos sobre a prevalência de DM-1 na população brasileira para embasar um cálculo mais preciso sobre o número amostral mínimo para assegurar significância estatística ao estudo.

Dados registrados pelo Programa de Educação e Controle do Diabetes da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (PECD-SES/DF), a partir de levantamento do Ministério da Saúde de 2007, estimavam cerca de 59.124 pacientes diabéticos no DF (146), somando-se todos os tipos, para uma população de 2.455.903 habitantes (IBGE, 2007) (147). A literatura médica registra que o número de indivíduos com DM-1 corresponda a aproximadamente 5-10% do número total de casos de diabetes.

A partir desses dados, o número amostral mínimo definido pelo programa EpiInfo® para se proceder com o estudo desenhado, com resultados em um intervalo de confiança de 95%, foi de 753 indivíduos.

Os dados inicialmente estruturados para serem resgatados dos prontuários (ANEXO B) foram:

- | | |
|-------------------------------|----------------------|
| .Registro e Identificação | .Data de Nascimento |
| .Sexo | .Etnia |
| .Naturalidade | .Contatos |
| .Serviço de Acompanhamento | |
| .Idade ao diagnóstico do DM-1 | .Data do diagnóstico |
| .Cetotaciose ao diagnóstico | |
| .Esquema insulino terapico | |

- .Dados antropométricos ao nascimento, pré-diagnóstico, ao diagnóstico
- .Duração dos sinais e sintomas prévios ao diagnóstico
- .História pessoal de autoimunidade
- .História familiar de autoimunidade e doenças maternas durante a gestação

Com o resgate desses itens objetivava-se obter dados para em estudos posteriores tentar caracterizar fatores de risco clínicos e ambientais que pudessem estar associados à história natural do DM-1 na população estudada. Infelizmente, os registros referentes a essas variáveis nos prontuários não foi uma constante, por várias razões:

-falta de dados antropométricos ao nascimento e pré-diagnóstico pelo fato do paciente ter feito acompanhamento inicial em outro serviço e não terem sido registrados à admissão ou ao longo do acompanhamento;

-assiduidade inadequada no acompanhamento pediátrico sistemático (apenas em situações de emergência), o que impossibilitava o conhecimento do padrão de crescimento ao longo dos primeiros anos de vida;

-história pessoal do paciente e/ou história familiar incompleta ou não registrada;

-dados antropométricos e clínicos (como presença ou não de cetoacidose diabética) no momento do diagnóstico de DM-1 não constarem dos prontuários por estarem em outros serviços, algumas vezes em outras cidades e não terem sido registrados posteriormente.

Outro aspecto no resgate dos dados refere-se ao dado etnia, que apresentava, em alguns prontuários, dualidade entre o referido pelo paciente na folha de registro e na definição pelo médico assistente no momento da primeira consulta. Além disso, constatou-se que um número grande de pacientes em acompanhamento direto pelos médicos que auxiliaram na coleta de dados eram de origem miscigenada (combinações diversas entre caucasianos, africanos, índios nativos, asiáticos e outros grupos), o que reflete parte da base histórica da população brasileira. Desta forma, esses dados não puderam ser examinados no conjunto da amostra.

As variáveis obtidas de todos os prontuários foram tabuladas na forma de planilha eletrônica do programa computacional *IBM/PASW Statistics 18™* (Chicago, IL, Estados Unidos da América) e estão apresentadas no ANEXO C (C.1 e C.2):

.Nome	.Sexo
.Registro	.Hospital de Origem
.Data de nascimento	.Data de diagnóstico
.Idade ao diagnóstico	

Uma outra tabela, constando com os dados completos originalmente desenhados e resgatados de uma parte dos pacientes, foi construída e preenchida, de forma a armazenar tais dados para estudos posteriores (ANEXO C.3).

4.3 PACIENTES

Inicialmente 1.588 prontuários médicos foram resgatados e revisados e os respectivos dados dos pacientes foram acessados.

A idade ao diagnóstico de DM-1 foi definida como a data da primeira administração de insulina. Os indivíduos tiveram o diagnóstico DM-1 estabelecido por cada equipe médica assistente, ao longo de todo o período de trinta anos, com base na história clínica de cada paciente, perfil bioquímico ao diagnóstico e dependência permanente de insulina. Do total, 312 pacientes apresentavam situações ao menos uma das seguintes situações: dados incompletos nos registros, respectiva história subsequente não era compatível com DM-1 ou reclassificação posterior em outro tipo de diabetes. Esses indivíduos foram excluídos do estudo.

Dos 1.276 indivíduos que permaneceram no estudo 62 (4,8%) tiveram o diagnóstico de DM após 30 anos de idade, sendo que 34 receberam pelas respectivas equipes médicas assistentes o diagnóstico de diabetes autoimune latente do adulto (LADA -*latent autoimmune diabetes in adults*). O LADA é caracterizado por início na vida adulta; presença de anticorpos anti-ilhota pancreática circulantes; não-necessidade de insulina por pelo menos 6 meses após o diagnóstico, e diferenciado do DM-2 pela constatação da autoimunidade e do DM-1 pelo período inicial de insulino-independência. Apesar da maior parte desses pacientes não ter tido a anticorpogênese confirmada, os mesmos foram classificados

como LADA pela evolução clínica. Não há consenso na literatura sobre o ponto de corte da idade para o diagnóstico de LADA, com propostas que variam de 25 a 40 anos. Baseando-se na revisão de Furlanos et al (2005) (148), optou-se por 30 anos como o ponto de corte. O grupo LADA foi excluído do estudo. Os demais 28 pacientes que tiveram o diagnóstico de DM-1 após os 30 anos permaneceram com esse diagnóstico nos prontuários, mas também foram excluídos do estudo, uma vez que o número amostral era muito pequeno para ter significância estatística junto à análise dos pacientes com diagnóstico antes dos 30 anos.

A amostra final foi então composta por 1.214 indivíduos (637 do sexo feminino, 52,5%). O grupo estudado ficou constituído por indivíduos que tiveram diagnóstico de DM-1 até os 30 anos incompletos de idade, para se avaliar, além das crianças e adolescentes, o comportamento da idade ao diagnóstico entre adultos jovens (indivíduos dos 20 aos 30 anos de idade). A identificação sorológica de autoanticorpos relacionados com DM-1, IAA, ICA, anti-GAD e IA2, foi acessível a apenas 154 indivíduos (12,7%), que puderam custear o respectivo exame.

Os indivíduos foram agrupados em décadas, de acordo com o ano-calendário de diagnóstico do DM-1: décadas de 1980 (diagnóstico entre 1981 e 1990); 1990 (diagnóstico entre 1991 e 2000); e 2000 (diagnóstico entre 2001 e 2010).

Os dados resgatados dos prontuários foram tabulados em planilhas (ANEXO C) para serem trabalhados estatisticamente.

Como há pacientes com registro em mais de um serviço as planilhas foram organizadas a partir dos nomes dos pacientes e respectivas datas de nascimento com o objetivo de evitar duplicidade de dados.

Os recursos e a infraestrutura necessários à realização do estudo foram providos pelo Laboratório de Pesquisas em Doenças Crônico-Degenerativas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o suporte do programa computacional *IBM/PASW Statistics 18™* (Chicago, IL, Estados Unidos da América).

Os testes estatísticos (Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk) mostraram que a idade de início do DM-1 início da população estudada não apresentava distribuição

normal e as subseqüentes análises estatísticas foram realizadas para amostras não-normais.

Inicialmente as idades de início do DM-1 ao longo de todo o período e para cada década foram avaliadas como medidas de tendência central, média (e respectivos desvios-padrão) e medianas (e respectivos quartis). Embora as idades ao início do DM-1 nesse grupo apresentasse uma distribuição assimétrica, média e mediana estavam próximas, separadas por apenas 0,06, 0,04 e 0,05 desvios-padrão, respectivamente para as décadas de 1981-1990, 1991-2000 e 2001-2010. Esse aspecto mostrou que era muito pequeno o impacto dos valores extremos da idade ao diagnóstico sobre a distribuição amostral, pois quando as medidas do extremo têm impacto significativo sobre a distribuição observa-se desvio significativo entre média e mediana. Desta forma, foram utilizados os valores de média (e desvio-padrão) para as análises estatísticas subseqüentes.

Foram comparadas e analisadas as médias das idades ao diagnóstico do DM-1 ao longo das três décadas; as médias de idade ao diagnóstico em relação ao gênero; as proporções que faixas etárias específicas representaram em relação ao total da amostra ao longo das três décadas; as proporções representadas por homens e mulheres em faixas etárias específicas.

Para avaliar as diferenças estatísticas entre as médias das idades de início do DM-1 ao longo das três décadas, aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis. Para análise de diferença estatística entre homens e mulheres em relação à idade de início do DM-1 utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson.

A amostra também foi categorizada e analisada em faixas etárias de acordo com as idades em que o DM-1 foi diagnosticado: menores de 5 anos; 5,0 a 9,9 anos; 10,0 a 14,9 anos; 15,0 a 19,9 anos; e 20 a 29,9 anos. Para avaliar se houve mudança significativa na proporção de cada grupo etário no número global de casos entre 1981 e 2010, aplicou-se o teste de homogeneidade do qui-quadrado.

Para análise estatística, um valor de p menor ou igual a 0,05 foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A amostra populacional estudada constou de 1.214 indivíduos, os quais tiveram diagnóstico de DM-1 entre os anos de 1981 e 2010. A idade ao início da doença variou de 2 meses a 29 anos e 11 meses. A distribuição desses indivíduos, em números absolutos e percentuais, de acordo com o gênero e com a década de início do DM-1 é apresentada na tabela 4.

Tabela 4 – Caracterização da população estudada, de acordo com a década ao início do DM-1

Década do diagnóstico do DM-1	Sexo Feminino N (%)	Sexo Masculino N (%)	N
1981 – 1990	122 (57,3%)	91 (42,7%)	213
1991 – 2000	177 (53,8%)	152 (46,2%)	329
2001 – 2010	338 (50,3%)	334 (49,7%)	672
População total 1981 – 2010	637 (52,5%)	577 (47,5%)	1.214

Os menores números absolutos de prontuários resgatados referentes aos indivíduos com diagnóstico de DM-1 nas duas primeiras décadas, assim como a menor proporção de homens em relação às mulheres nessas duas décadas, podem ser explicados pelo fato dos registros médicos terem sido acessados também a partir de listas de pacientes que estavam em acompanhamento efetivo nos hospitais e unidades de saúde da SES-DF, e os pacientes com diagnóstico nas décadas de 1980 e 1990, já adultos no momento da coleta dos dados, eram menos assíduos às consultas que os pacientes mais jovens com diagnóstico na década de 2000, que compareciam acompanhados dos pais ou responsáveis. Entre os pacientes das duas primeiras décadas, a assiduidade das mulheres era maior que a dos homens.

5.2 IDADE DE INÍCIO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

5.2.1 Avaliação da idade de início do DM-1

A distribuição dos pacientes em números absolutos e percentuais de acordo com a idade ao diagnóstico do DM-1 em cada década estudada é apresentada na tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos indivíduos (em números absolutos e percentuais) de acordo com a idade ao diagnóstico do DM-1, em cada década estudada

Faixa etária (em anos) ao diagnóstico do DM-1	Número de indivíduos					
	1981 – 1990		1991 – 2000		2001 - 2010	
	N	%	N	%	N	%
< 1	3	1,4	6	1,8	12	1,8
1 – 1,9	5	2,4	20	6,1	32	4,8
2 – 2,9	8	3,8	18	5,4	34	5,1
3 – 3,9	9	4,2	19	5,8	49	7,3
4 – 4,9	7	3,3	12	3,7	34	5,1
5 – 5,9	8	3,8	15	4,6	28	4,2
6 – 6,9	8	3,8	12	3,6	41	6,1
7 – 7,9	12	5,6	14	4,2	40	6,0
8 – 8,9	10	4,7	12	3,7	48	7,1
9 – 9,9	9	4,2	20	6,1	62	9,2
10 – 10,9	9	4,2	17	5,2	50	7,4
11 – 11,9	16	7,5	19	5,8	42	6,3
12 – 12,9	20	9,4	18	5,4	37	5,5
13 – 13,9	8	3,8	17	5,2	22	3,3
14 – 14,9	15	7,0	15	4,6	28	4,2
15 – 15,9	9	4,2	9	2,7	14	2,1
16 – 16,9	4	1,9	7	2,1	9	1,3
17 – 17,9	12	5,6	18	5,5	12	1,8
18 – 18,9	3	1,4	14	4,3	9	1,3
19 - 19,9	6	2,8	11	3,3	5	0,7
20 – 29,9	32	15,0	36	10,9	64	9,5
Total	213	100 %	329	100%	672	100%

O perfil epidemiológico da idade ao diagnóstico do DM-1 ao longo dos trinta anos para o grupo total estudado é descrito na tabela 6.

Tabela 6 - Idade de início do DM-1 do grupo total estudado

Parâmetro descritivo	Idade ao diagnóstico de DM-1 (em anos)			
	Período Total 1981 – 2010	Década 1981 – 1990	Década 1991 – 2000	Década 2001 – 2010
Média (± DP)	10,8 ± 6,7 F: 10,7 ± 6,4 M: 10,8 ± 7,0 $p = 0,72$	12,5 ± 7,0 F: 12,4 ± 7,3 M: 12,5 ± 7,2 $p = 0,48$	11,3 ± 6,9 F: 11,4 ± 6,7 M: 11,2 ± 7,1 $p = 0,9$	9,0 ± 6,4 F: 9,8 ± 6,2 M: 9,7 ± 6,5 $p = 0,52$
Mediana	10,0	12,1	11,0	9,3
Quartis				
25%	5,6	7,5	5,5	5,2
75%	14,4	16,8	16,5	12,8

Valores registrados como média (± DP) e mediana (e respectivos quartis).

F: sexo feminino; M: sexo masculino.

Os valores de p referem-se à comparação da idade de início do DM-1 entre os gêneros.

Para descrever o comportamento da idade ao início do DM-1 apenas entre crianças e adolescentes (indivíduos com menos de 20 anos de idade ao diagnóstico) construiu-se a tabela 7, com valores expressos em medidas de tendência central, média (± desvio-padrão, DP) e mediana (com os respectivos quartis).

Tabela 7 - Idade de início do DM-1 para indivíduos com diagnóstico antes dos 20 anos de idade

Parâmetro descritivo	Idade ao diagnóstico de DM-1 (em anos)			
	Período Total 1981 – 2010	Década 1981 – 1990	Década 1991 – 2000	Década 2001 – 2010
Média (± DP)	9,2 ± 5,0 F: 9,2 ± 4,9 M: 9,1 ± 5,1 $p = 0,571$	10,3 ± 5,0 F: 10,5 ± 4,7 M: 10,2 ± 5,5 $p = 0,63$	9,8 ± 5,6 F: 9,5 ± 5,5 M: 10,1 ± 5,7 $p = 0,295$	8,5 ± 4,5 F: 8,7 ± 4,5 M: 8,3 ± 4,5 $p = 0,241$
Mediana	9,2	10,3	9,8	8,5
Quartis				
25%	5,0	6,5	4,8	4,7
75%	12,6	14,1	14,0	11,7

Valores registrados como média (± DP) e mediana (e respectivos quartis).

F: sexo feminino; M: sexo masculino.

Os valores de p referem-se à comparação da idade de início do DM-1 entre os gêneros.

A análise estatística para o grupo que engloba todos os indivíduos até os 30 anos de idade mostra que a média de idade ao diagnóstico do DM-1 na década de 2000 foi estatisticamente menor que a observada nas décadas de 1980 ($p < 0,0001$) e de 1990 ($p = 0,01$). A análise longitudinal (Kruskall-Wallis) confirma a existência de uma tendência temporal estatisticamente significativa ($p = 0,000$) da idade de início do DM-1 em direção a idades mais novas, ao longo de 1981 a 2010. A análise específica para o grupo pediátrico confirma esses resultados, definindo diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade ao início da doença da década de 2000 com as décadas de 1980 ($p < 0,0001$) e 1990 ($p = 0,001$). Em ambas avaliações não houve diferença estatisticamente significativa no comportamento entre os gêneros.

5.2.2 Análise da tendência temporal da idade de início do DM-1

O comportamento longitudinal da idade ao início do DM-1 de acordo com o ano-calendário é mostrado na figura 3. O coeficiente de determinação entre idade ao início e tempo cronológico (R^2) foi de 0,31. Os valores absolutos das médias da idade de início do DM-1 e respectivos desvios-padrão para cada ano-calendário são apresentados na tabela 8.

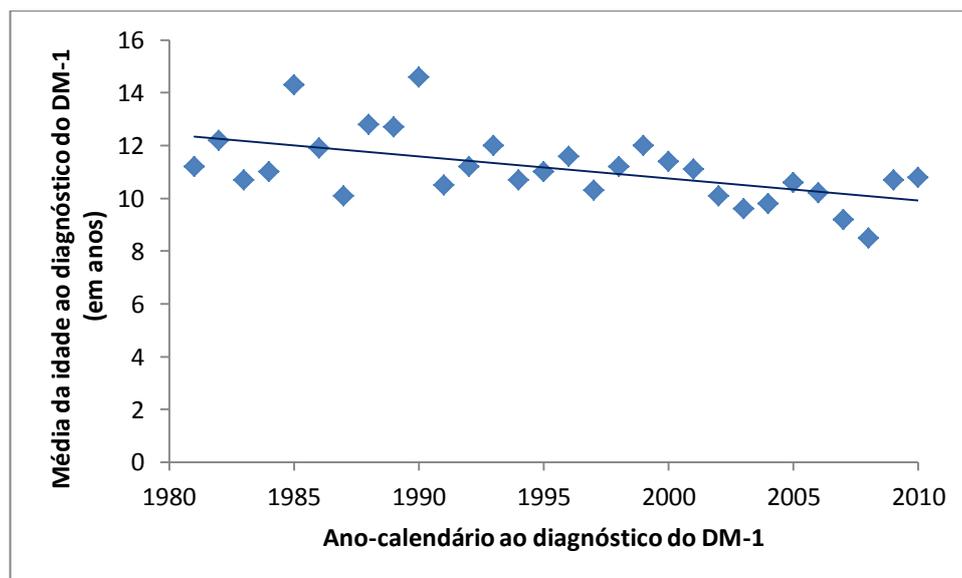


Figura 3 – Média da idade de início do DM-1 de acordo com o ano-calendário, de 1981 a 2010

Tabela 8 – Médias de idade ao diagnóstico do DM-1 entre os anos de 1981 e 2010

Ano	Média (± DP) da idade de início	Ano	Média (± DP) da idade de início	Ano	Média (± DP) da idade de início
1981	11,2 ± 8,4	1991	10,5 ± 6,7	2001	11,1 ± 7,2
1982	12,2 ± 6,1	1992	11,2 ± 7,4	2002	10,1 ± 7,4
1983	10,7 ± 6,5	1993	12,0 ± 7,2	2003	9,6 ± 6,9
1984	11 ± 5,6	1994	10,7 ± 7,9	2004	9,8 ± 6,0
1985	14,3 ± 5,5	1995	11,0 ± 7,2	2005	10,6 ± 6,4
1986	11,9 ± 8,1	1996	11,6 ± 6,7	2006	10,2 ± 6,4
1987	10,1 ± 6,9	1997	10,3 ± 6,3	2007	9,2 ± 6,2
1988	12,8 ± 6,1	1998	11,2 ± 6,7	2008	8,5 ± 4,4
1989	12,7 ± 7,8	1999	12,0 ± 6,9	2009	10,7 ± 6,2
1990	14,6 ± 7,0	2000	11,4 ± 7,1	2010	10,8 ± 6,6

Posteriormente, os pacientes foram agrupados e analisados em faixas etárias com intervalos de cinco anos, de acordo com a idade ao diagnóstico do DM-1. As proporções representadas por cada faixa etária e seus respectivos comportamentos entre 1981 e 2010 estão ilustrados nas figuras 4 e 5.

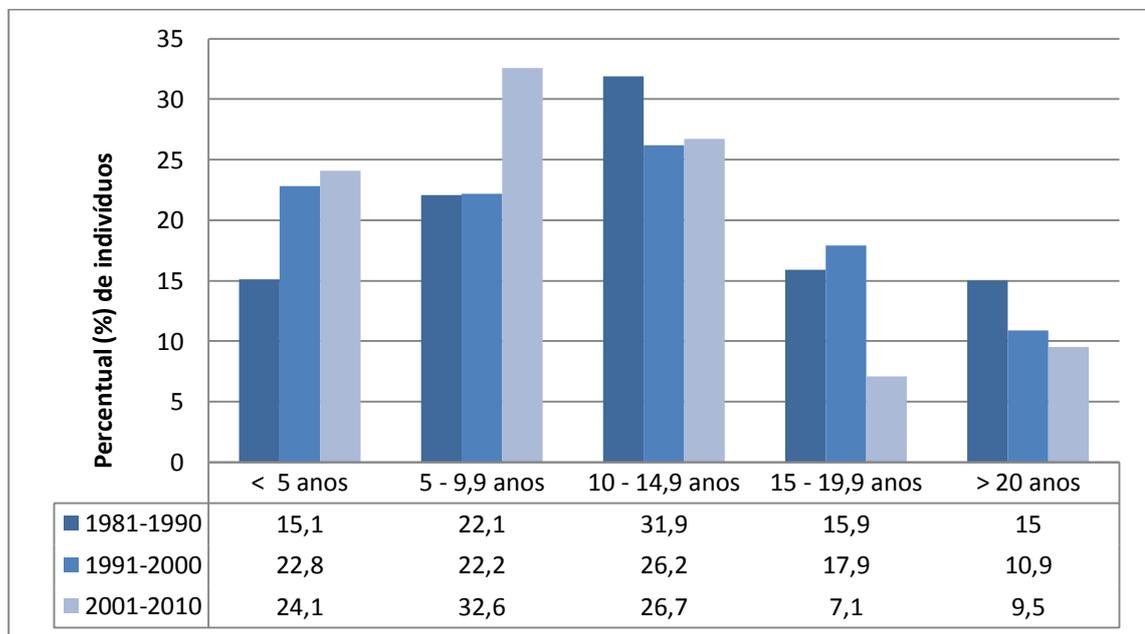


Figura 4 – Distribuição dos grupos etários ao início diagnóstico do DM-1, em intervalos de cinco anos. Valores expressos em percentagem, nas barras verticais e na tabela associada.

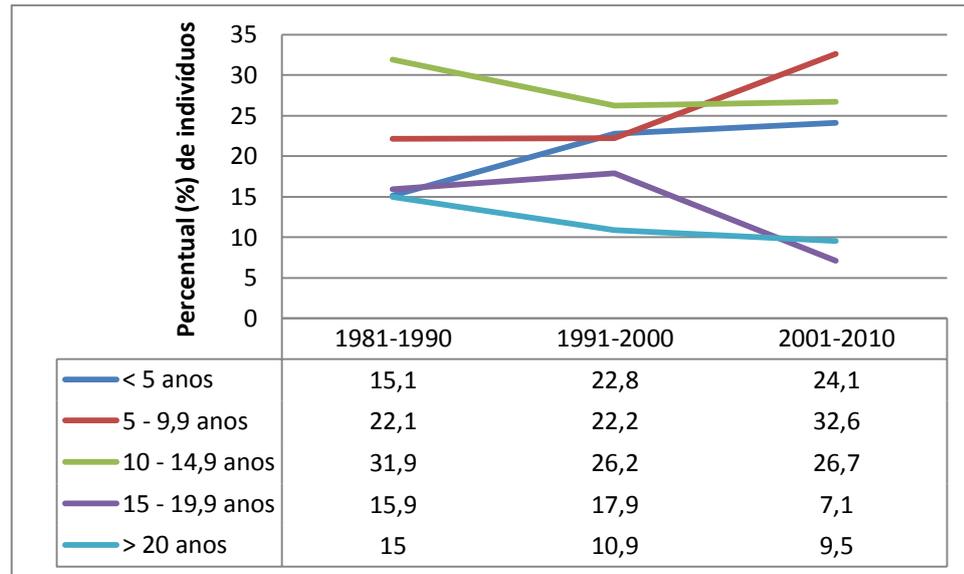


Figura 5 - Proporções das faixas etárias ao início do DM-1, agrupadas em intervalos de cinco anos. Valores expressos em percentagem, no gráfico linear e na tabela associada.

A análise das proporções que cada grupo etário (intervalos de cinco anos) representa dentro do grupo total ao longo das três décadas mostra, com intervalo de confiança de 95%, que:

-houve aumento estatisticamente significativo na proporção de crianças que tiveram diagnóstico de DM-1 antes dos 5 anos de idade da década de 1980 para a de 1990 ($p = 0,014$) e da década de 1980 para a de 2000 ($p = 0,005$), mas não da década de 1990 para a de 2000 ($p = 0,48$);

-não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de crianças que iniciaram o DM-1 entre 5 e 9,9 anos de idade da década de 1980 para a de 1990 ($p = 0,55$), mas houve aumento significativo na proporção desse grupo etário da década de 1980 para a de 2000 ($p = 0,002$) e da de 1990 para a de 2000 ($p < 0,001$);

-de 1981 a 2010, a taxa de incremento da proporção de crianças que tiveram diagnóstico antes dos 5 anos de idade (59,6%) foi estatisticamente maior ($p = 0,032$) que a observada no grupo cujo diagnóstico ocorreu entre 5 e 9,9 anos de idade (47,5%);

-houve diminuição estatisticamente significativa na proporção de adolescentes que iniciaram DM-1 entre 10 e 14,9 anos de idade da década de 1980 para a de 1990 ($p = 0,03$), mas não entre as décadas de 1990 e de 2000 ($p = 0,32$);

-não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de adolescentes que tiveram o diagnóstico de DM-1 entre 15 e 19,9 anos de idade entre as décadas de 1980 e de 1990 ($p = 0,13$), mas houve diminuição nessa proporção da década de 1980 para a de 2000 ($p < 0,001$) e da década de 1990 para a de 2000 ($p < 0,001$);

-não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de adultos jovens (20 a 29,9 anos de idade) que abriram o quadro de DM-1 da década de 1980 para 1990 ($p = 0,092$) ou da de 1990 para a de 2000 ($p = 0,74$); entretanto observou-se diminuição estatisticamente significativa nessa proporção entre as décadas de 1980 e 2000 ($p = 0,01$).

Nenhuma diferença foi encontrada ($p = 0,417$) no comportamento da idade de início do DM-1 entre 1981 e 2010 em relação aos gêneros.

Com o objetivo de se desenhar a distribuição modal das idades ao diagnóstico do DM-1 ao longo de todo o período estudado construiu-se dois histogramas (figuras 6 e 7). O gráfico da figura 6 mostra o percentual de indivíduos em cada idade cronológica até os 19,9 anos. Os indivíduos com diagnóstico entre 20 e 29,9 anos de idade foram agrupados em um mesmo conjunto.

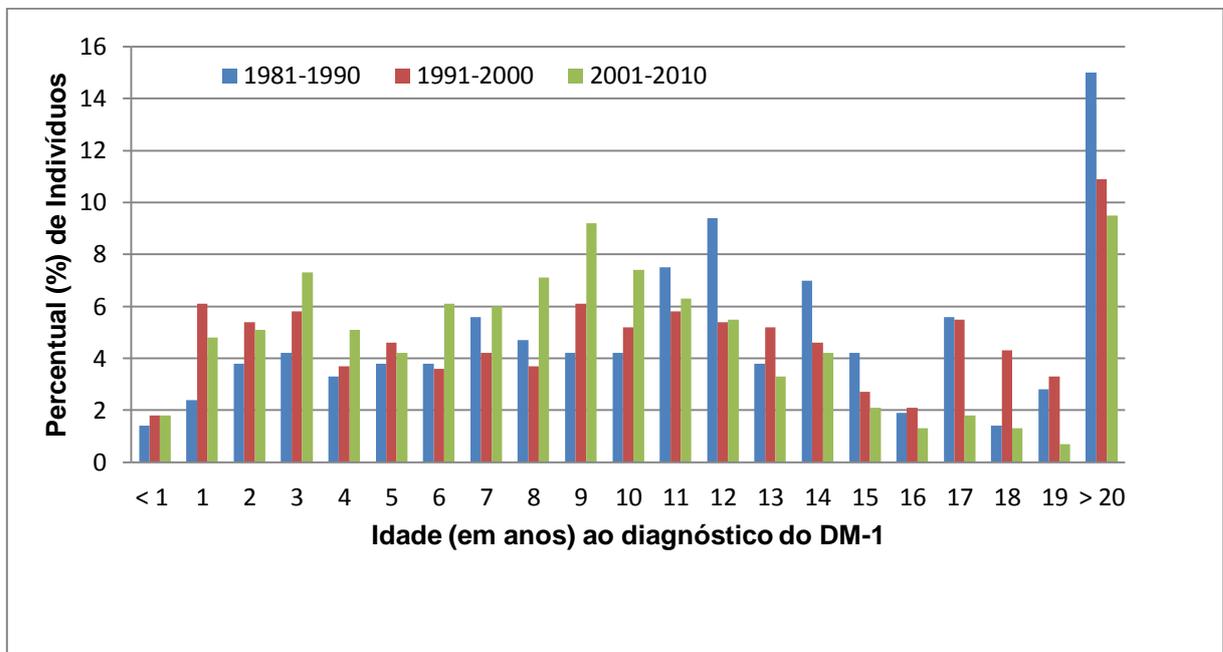


Figura 6- Distribuição das idades ao início do DM-1, ao longo das três décadas analisadas

Esse gráfico permite visualizar a tendência de desvio à esquerda (em direção a idades mais novas) em relação à idade ao início do DM-1 ao longo do tempo estudado. Na década de 1981-1990, a moda de idade ao início do DM-1 situava-se entre 12 e 12,9 anos de idade. Na década de 1991-2000 desenhou-se uma tendência à planificação, com valores proporcionais muito próximos entre os grupos etários de 1 a 3,9 anos e de 9 a 11,9 anos de idade ao início da doença. Na década de 2001-2010, observou-se que a moda foi deslocada para o grupo etário de 9 a 9,9 anos e o aparecimento de um segundo pico menor entre 3 a 3,9 anos, caracterizando a configuração do DM-1 como de distribuição bimodal em relação à idade de início nessa última década.

Em seguida, agrupou-se os indivíduos em faixas etárias com intervalos de 2 anos (figura 7) para minimizar o impacto da diluição das idades-limítrofes no desenho da tendência e na avaliação da distribuição das idades de início do DM-1. Como exemplo, procura-se otimizar a estruturação e potencializar a força estatística dessa distribuição ao diminuir o efeito causado pelo arranjo de crianças com 2,9 e 3,1 anos de idade ao diagnóstico do DM-1 que foram colocadas em grupos diferentes no gráfico da figura 6, apesar das idades próximas.

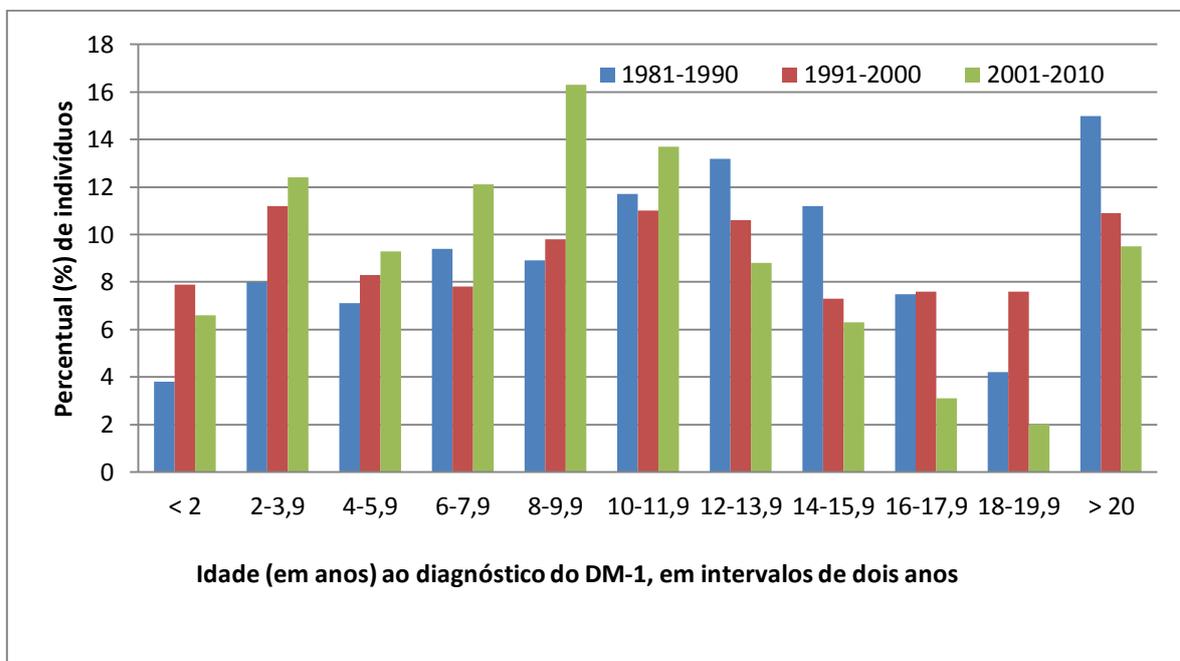


Figura 7 – Distribuição das idades ao início do DM-1, agrupadas em intervalos de dois anos. Barras apresentadas em valores percentuais.

A análise dos dados do gráfico da figura 7 permite inferir, com intervalo de confiança de 95%, que:

- na década de 1980 36,1% dos indivíduos iniciaram o DM-1 entre 10 e 15,9 anos de idade e a moda do diagnóstico da doença situava-se entre 12 a 13,9 anos (13,2% do total);

- na década de 1990 houve discreto desvio à esquerda (não significativo, $p = 0,92$) em relação à faixa etária com maior percentual de indivíduos ao diagnóstico do DM-1, a qual se deslocou para o grupo com idades entre 8 e 13,9 anos de idade, correspondendo a 31,4% do total;

- observa-se também que a partir da década de 1990 passa a se esboçar um segundo pico de idade de início do DM-1 entre 2 e 3,9 anos de idade (11,2% do total), em proporções próximas às observadas nos grupos de 10 a 11,9 anos (11%) e de 12 a 13,9 anos (10,6%);

- na década de 2000, o grupo etário em maior proporção ao diagnóstico do DM-1 passa a ser o de 8 a 9,9 anos (16,3% do total), mudança estatisticamente significativa em relação aos grupos modais nas décadas de 1980 ($p < 0,0001$) e de 1990 ($p = 0,001$);

- entre 2001 e 2010 42,1% dos indivíduos iniciaram o DM-1 entre 6 e 11,9 anos de idade;

- nessa última década fica bem definido o estabelecimento de um segundo e menor pico de idade ao diagnóstico do DM-1 entre 2 e 3,9 anos de idade (12,4% do total), caracterizando o aparecimento do DM-1 como de padrão bimodal.

5.2.3 Comportamento epidemiológico do grupo de adultos jovens

Com o objetivo de se conhecer o comportamento epidemiológico da idade de início do DM-1 entre os indivíduos que manifestaram a doença quando adultos jovens (entre 20 e 30 anos), desenvolveu-se uma análise descritiva específica.

A figura 8 mostra a distribuição percentual das idades ao diagnóstico do DM-1 para esse grupo e a tabela 9 descreve as respectivas médias das idades ao diagnóstico. Não houve diferença estatística nesses valores ao longo das três décadas, ou seja, o comportamento desse grupo em relação à idade do início do DM-1 manteve-se estável no período.

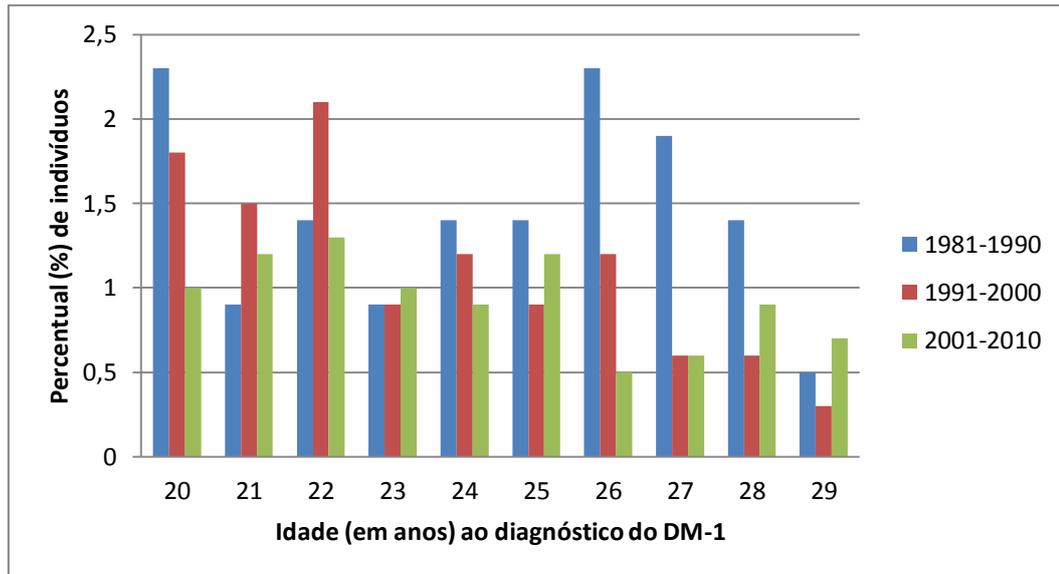


Figura 8 - Distribuição das idades ao diagnóstico de DM-1 entre adultos jovens. Barras apresentadas em valores percentuais.

Tabela 9 - Média da idade ao diagnóstico de DM-1 no grupo etário 20-30 anos

Década	Média de idade \pm DP (em anos)	P
1981 – 1990	Grupo total: $24,8 \pm 2,8$ Mulheres: $24,4 \pm 2,5$ (n = 19) Homens: $25,4 \pm 3,2$ (n = 13)	
1991 – 2000	Grupo total: $23,7 \pm 2,7$ Mulheres: $23,6 \pm 2,8$ (n = 21) Homens: $23,8 \pm 2,7$ (n = 15)	década 1980 \rightarrow 1990 $p = 0,09$
2001 – 2010	Grupo total: $24,4 \pm 3,0$ Mulheres: $23,7 \pm 2,8$ (n = 26) Homens: $24,9 \pm 3,1$ (n = 38)	década 1980 \rightarrow 2000 $p = 0,52$ década 1990 \rightarrow 2000 $p = 0,2$

p refere-se à comparação das idades ao diagnóstico do DM-1 ao longo das décadas do estudo

Investigou-se, em seguida, se havia diferença nas proporções entre mulheres e homens no grupo que iniciou o DM-1 após os 15 anos de idade; em que faixa etária essa diferença passa a ser observada; e diferenças nessas proporções ao longo das três décadas estudadas (tabela 10).

Tabela 10 –Proporção entre homens e mulheres no grupo com diagnóstico de DM-1 após os 15 anos de idade

Década	Faixa etária	Mulheres (N)	Homens (N)	Proporção Mulheres:Homens
1981 – 1990	15 – 20 anos	15	19	1 : 1,3
	20 – 30 anos	19	13	1 : 0,7
	15 – 30 anos	34	34	1 : 1
1991 – 2000	15 – 20 anos	24	35	1 : 1,5
	20 - 30 anos	21	15	1 : 0,7
	15 – 30 anos	45	50	1 : 1,1
2001 – 2010	15 – 20 anos	29	20	1 : 0,7
	20 – 30 anos	26	38	1 : 1,5
	15 – 30 anos	55	58	1 : 1,1
	16 – 30 anos	47	51	1 : 1,1
	17 – 30 anos	40	49	1 : 1,2
	18 – 30 anos	33	44	1 : 1,3

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa na proporção entre mulheres e homens que tiveram o diagnóstico de DM-1 entre 15 e 30 anos quando se compara as três décadas ($p = 0,58$, $0,865$ e $0,67$, respectivamente para comparação entre as décadas de 1980 e 1990; 1990 e 2000; e 1980 e 2000).

Nas décadas de 1980 e 1990 observa-se uma razão entre os gêneros favorecendo o sexo masculino apenas no grupo que teve o diagnóstico de DM-1 entre 15 e 20 anos de idade.

Ao se avaliar as proporções entre mulheres e homens que tiveram o diagnóstico como adultos jovens (20 a 30 anos incompletos), observou-se preponderância do sexo masculino apenas na década de 2000. Nessa década, o predomínio de homens passou a ser observado a partir dos 17 anos e manteve-se até os 30 anos.

6 DISCUSSÃO

6.1 DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA DA IDADE AO INÍCIO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO DISTRITO FEDERAL

Aspectos da epidemiologia do DM-1 apresentam variabilidade significativa entre as populações e os resultados do estudo de uma população não podem ser simplesmente estendidos a outros. No entanto, os dados obtidos de distintos estudos podem ser complementares, pois constituem-se em evidências científicas que subsidiam o campo de pesquisa em diabetes mellitus.

No nosso conhecimento, este é o primeiro estudo em território brasileiro que teve como foco a avaliação do comportamento epidemiológico da idade de início do DM-1 ao longo do tempo.

Poucos estudos brasileiros descreveram idades de início do DM-1 em grupos populacionais, mas dentro de um contexto de investigação de outros aspectos relacionados ao DM-1. Entretanto investigação e análise específica sobre tendência temporal da idade de início da doença não se constituíam no foco dos mesmos, tratando-se apenas de dados referidos. Entre esses poucos estudos estão:

- estudo de incidência do DM-1 em Passo Fundo (RS) no ano de 1996, o qual encontrou média de idade de início da doença de 8,5 anos entre crianças e adolescentes menores de 15 anos de idade;

- estudo caso-controle em Campina Grande (PB) no ano de 1999, o qual estudou correlação entre exposição precoce ao leite de vaca e DM-1, e mostrou média de idade ao início do DM-1 de 9,1 anos entre indivíduos mais jovens que 18 anos (142);

- estudo de incidência do DM-1 em Bauru (SP), o qual registrou que entre os anos de 1986 e 2006 a média de idade ao início da doença foi 8,7 anos, em indivíduos com menos de 14 anos de idade (140);

- estudo transversal realizado em Pernambuco na década de 2000 ao investigar a prevalência de disfunções tireoideanas em pacientes pediátricos com DM-1 encontrou média de idade ao início do DM-1 de 7,3 anos (108);

- pesquisa multicêntrica transversal entre 2008 e 2010 que abrangeu vários Estados e o Distrito Federal, contemplando todas as Regiões do país e

compreendendo 1.692 crianças e adolescentes (menores que 18 anos) que tiveram diagnóstico de DM-1 entre 1990 e 2010, a qual encontrou média de idade ao diagnóstico $7,1 \pm 4,0$ anos (143).

São estudos importantes, mas cujos objetivos não eram a avaliação da idade ao diagnóstico do DM-1 ou seu comportamento ao longo do tempo, e essa variável foi apenas citada, mas não analisada. Por essa razão alguns desses trabalhos registram as médias da idade ao diagnóstico para o grupo total, sem individualização do gênero, das proporções das faixas etárias ou dos períodos de tempo nos quais se deu o início da doença.

De outro lado, a maior parte dos estudos na literatura mundial que analisaram a idade de início do DM-1 investigou apenas o comportamento dos indivíduos que tiveram o diagnóstico antes dos 18 anos. Nesse estudo optamos por trabalhar com uma faixa etária ampliada para se conhecer também o comportamento temporal da idade de início da doença entre adultos jovens (20 a 30 anos de idade) e analisar semelhanças e diferenças com o comportamento dos indivíduos que iniciaram a doença em idade pediátrica.

A análise longitudinal dos dados da população do DF confirma uma diminuição significativa da idade de início do DM-1 ao longo das três décadas, tanto ao avaliar-se o grupo ampliado com diagnóstico antes dos 30 anos de idade (cuja média de idade passou de $12,5 \pm 7,0$ anos na década de 1980 para $9,0 \pm 6,4$ anos na década de 2000; $p = 0,000$), como o grupo constituído apenas por pacientes pediátricos (cuja média de idade passou de $9,2 \pm 5,0$ anos na década de 1980 para $8,5 \pm 4,5$ na década de 2000; $p = 0,000$). Esse perfil permite-nos reconhecer a existência de uma tendência temporal de início do DM-1 em direção a idades mais jovens ao longo dos últimos trinta anos nessa população.

Estudos em várias regiões do mundo descrevem tendência temporal do aparecimento do DM-1 em direção a idades mais jovens, mas caracterizando grupos etários diferentes. Em Yorkshire (Reino Unido), da década de 1980 a de 2000, a média de idade de início do DM-1 diminuiu de 9,2 para 8,4 anos, quando se analisou o grupo que teve o diagnóstico antes dos 14 anos de idade, e de 16 para 14,6 anos quando se avaliou o grupo cuja doença se iniciou até os 29 anos de idade (67). Na Turquia descreveu-se o deslocamento da idade de início do DM-1 para idades mais novas ao longo de um período de 40 anos, com média de idade 9,5 anos entre os

anos de 1969 e 1991; 7,3 anos entre 1990 e 2000; e 7 anos de 2000 a 2010 (59). No Estado do Colorado (Estados Unidos) foi descrita diminuição na idade de início de 10,7 para 9,9 anos no período de 1978 a 2004. Estudo retrospectivo na Sérvia mostrou tendência a idades mais jovens ao se comparar o período 1992-2001 (média de idade $10,3 \pm 4,7$ anos) com o período 2002-2011 (média de idade $7,9 \pm 4,5$ anos, $p < 0,01$). Apesar da variabilidade das médias de idades ao diagnóstico esses estudos têm em comum uma tendência do início da doença em direção a idades mais jovens.

Entretanto há estudos que descrevem tendência oposta, como no Japão, onde registrou-se aumento da idade ao diagnóstico entre as décadas de 1970 (8,7 anos) e 1990 (9,9 anos) (68). Não se encontrou na literatura pesquisada estudos mais recentes sobre a população japonesa, para avaliar se a tendência de aumento na idade ao diagnóstico se manteve na última década. Esses e alguns outros dados japoneses ressaltam a complexa relação entre ambiente e genética na predisposição ao DM-1. Pela hipótese da higiene esperar-se-ia um aumento nas taxas de incidência da doença nessa população, em especial em crianças abaixo dos 5 anos, uma vez que é uma das nações com maiores índices de desenvolvimento humano, como a Finlândia (149). No entanto, o Japão é um dos países com menores taxas mundiais de incidência de DM-1 (1,63:100.000 indivíduos/ano), provavelmente decorrente de diferentes padrões de resposta imunológica e susceptibilidade genética da população japonesa, assim como descrito para outras populações asiáticas (49, 68). Pela hipótese da sobrecarga também seria compatível aumento na incidência da doença em idades pediátricas mais jovens, pois a obesidade infantil é uma questão social importante naquele país e sua prevalência dobrou (de 10 para 19% nessa faixa etária entre 1976-1980 e 1992-2000) (150).

A análise dos dados da figura 5 mostra dois grupos com comportamentos distintos e tendências temporais opostas em relação à idade de início do DM-1 ao longo do período estudado: aumento na proporção de crianças com diagnóstico antes dos 10 anos de idade e diminuição do número de diagnósticos na adolescência (entre 10 e 20 anos). No entanto, dentro destes dois grupos, há subgrupos com comportamentos assíncronicos. No primeiro, observa-se que ocorre inicialmente aumento na proporção de crianças menores de 5 anos com diagnóstico

de DM-1 da década de 1980 para a de 1990, seguida de estabilização dessa proporção na década seguinte; enquanto a proporção de crianças entre 5 e 9,9 anos com diagnóstico de DM-1 só aumenta da década de 1990 para a de 2000. No segundo grupo, entre as décadas de 1980 e 1990 houve queda na proporção de adolescentes que abriram o quadro de DM-1 entre 10 e 14,9 anos de idade, seguida de estabilização dessa proporção na década de 2000; em contrapartida a queda na proporção de adolescentes com diagnóstico entre 15 e 19,9 anos de idade só foi constatada da década de 1990 para a de 2000.

Um observação importante dentro da avaliação do grupo que teve o diagnóstico de DM-1 antes dos 10 anos de idade refere-se às distintas e estatisticamente significativas taxas de incremento das proporções ao longo dos trinta anos do estudo. A proporção representada pelo subgrupo com diagnóstico antes dos 5 anos de idade aumentou 59,6% da década de 1980 para a de 2000, enquanto que a proporção do subgrupo com diagnóstico entre 5 e 9,9 anos aumentou 47,5% ao longo desse período. Apesar de não ser um estudo de incidência, esse resultado de diferença na taxa de incremento das proporções é consonante à observação de outros estudos populacionais de incidência nos quais se registra que o grupo etário que vem experimentando maior aumento na taxa de incidência de DM-1 ao longo das últimas décadas corresponde ao constituído por crianças com menos de 5 anos de idade. Esse dado sugere que na população do DF esse também deva ser o comportamento da incidência da doença.

Não há dados suficientes, entre os coletados, para se discutir possíveis causas para os comportamentos distintos e assíncronos dos referidos subgrupos, assim como não há na literatura descrição de comportamento semelhante. Exemplos de dinâmica epidemiológica inesperadas e ainda inexplicadas no contexto do DM-1 são eventualmente descritos, como a observação na Finlândia de que o aumento na incidência de DM-1 entre crianças menores de 5 anos foi observada primeiro no sexo masculino, em meados da década de 1960, e apenas na década seguinte esse aumento foi detectado no sexo feminino (65).

Outro resultado importante deste estudo foi a visualização do estabelecimento, ao longo do período dos trinta anos, de um segundo e menor pico bem definido de idade ao início do DM-1 entre 2 e 4 anos de idade, descrevendo um padrão de distribuição bimodal para a doença nessa população.

A pesquisa multicêntrica realizada entre 2008 e 2010, contemplando Estados representantes de todas as Regiões do país e o Distrito Federal, encontrou a maior taxa de incidência de DM-1 entre 5 e 9,9 anos de idade e um segundo pico de incidência entre crianças menores que 4,9 anos de idade (143). Esses dois aspectos ressaltam uma importante relação com dados do nosso trabalho:

-também encontramos um aumento, ao longo das últimas duas décadas, na proporção de crianças com início do DM-1 entre 5 e 9,9 anos no DF. Um aspecto peculiar nesse grupo é o fato de que na década de 2000 o subgrupo de 8 a 9,9 anos de idade correspondeu à faixa etária com a maior proporção de indivíduos. Esse aspecto da população local pode estar relacionado à maior incidência do DM-1 no grupo entre 5 e 9,9 anos encontrada no estudo multicêntrico nacional.

-ao longo dos trinta anos, com claro estabelecimento na década de 2000, desenhou-se um segundo pico de idade ao início da doença entre 2 e 4 anos na população do DF, subgrupo etário que se encontra dentro do grupo de menores de 4,9 anos, referido como segundo pico de incidência no trabalho multicêntrico nacional. Esse resultado pode também estar relacionado ao segundo pico de incidência encontrado no grupo mais jovem que 4,9 anos no estudo nacional.

Apesar do nosso trabalho não ter sido um estudo de incidência, os dados desses dois estudos apresentam aspectos de complementaridade e podem estar correlacionados.

Essa consonância entre os achados dos estudos local e nacional podem, por sua vez, refletir uma característica demográfica da população do DF: por ser constituída por migrantes ou descendentes de migrantes recentes de todas as Regiões do país, ela pode representar, ao menos em parte, bases genéticas comuns à população brasileira assim como padrões similares de exposição a fatores ambientais, variáveis estas potencialmente envolvidas na etiopatogênese do DM-1. Desta forma, a complementaridade desses resultados pode constituir-se em indício de que os dados desse estudo possam, com as devidas ressalvas e cuidados de extrapolação, refletir a tendência geral de comportamento da epidemiologia da idade de início da doença ao longo das últimas décadas na população brasileira.

Um aspecto demográfico que deve ser ressaltado quanto ao estudo nacional transversal é o fato de ter sido realizado com uma população constituída principalmente (75,2%) por indivíduos de famílias classificadas como de baixa ou

muita baixa situação socioeconômica, como descrito pelos referidos autores. Os dados obtidos na coleta dos prontuários no nosso estudo não permitem uma análise detalhada e de distribuição do perfil socioeconômico dos indivíduos avaliados. Estima-se que um percentual maior (não quantificado, apenas percebido) de famílias com razoáveis e boas condições socioeconômicas recebam atendimento nas unidades do Programa de Educação e Controle do Diabetes da SES-DF e recebam os análogos de insulina nas Farmácias Especializadas da SES-DF, onde também têm registro de acompanhamento. Essa percepção resulta em parte dos registros de domicílio dos mesmos, os quais incluem todas as regiões administrativas do DF, incluindo as de maior poder aquisitivo, e da informação verbal dos vários médicos que os assistiram. Um ponto que comprometeu o resgate dessa informação é o número expressivo de prontuários com os dados de domicílio desatualizados. A diferença nas características socioeconômicas pode ser uma limitação à análise de complementaridade quanto à idade de início do DM-1 nesses dois estudos. Entretanto o impacto dessa diferença de perfil social na idade de início do DM-1 é difícil de ser mensurado e para tanto seria necessário um estudo com desenho específico para avaliar essa questão.

Resultados de um segundo pico menor foram também relatados para outras populações mundiais, mas não compreendendo as mesmas faixas etárias encontradas em nosso estudo. O estudo turco mencionado anteriormente (59) descreveu um segundo pico de frequência de DM-1 entre 2 e 4 anos de idade nas décadas de 1990 e 2000, enquanto um estudo na Arábia Saudita observou dois picos similares de idade ao diagnóstico do DM-1, aos 7 e aos 11 anos, ao analisar o período de 1993 a 2005 (147).

Nesta população não houve diferença ao se comparar o comportamento epidemiológico do sexo masculino e do feminino ao longo do tempo em relação à idade de início do DM-1, compatível com o descrito na maior parte dos estudos epidemiológicos nas diversas regiões do mundo. Entretanto, ressalta-se que há registros de comportamentos diferentes entre os gêneros, como anteriormente citados os exemplos da Finlândia (65), em que o aumento da incidência de DM-1 entre menores de 5 anos do sexo masculino precedeu em uma década a do sexo feminino; e do Japão (68), onde a incidência entre mulheres é maior do que entre homens.

Apesar da descrição de fatores de risco relacionados à precocidade na manifestação do DM-1 não ter sido o foco desse estudo, é plausível entender que propagação genética de genes e haplótipos relacionados ao início precoce da doença não seja a razão maior que justifique a dinâmica de tendência temporal observada na nossa população. Gatilhos ambientais que atuam em indivíduos geneticamente susceptíveis provavelmente desempenham um papel principal nesse processo, entre eles o ganho excessivo de peso na fase de lactente e na primeira infância e as melhoras das condições sanitárias do nosso país, como teorizados pelas hipóteses do acelerador e da higiene. Ambas situações são bem documentadas em estudos de saúde pública no nosso país, que mostram aumento significativo na incidência e prevalência de lactentes e crianças com menos de 5 anos com excesso de peso e obesos (151-153), assim como melhoras na infraestrutura sanitária em centros urbanos e rurais (154).

6.2 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM ADULTOS JOVENS DO DISTRITO FEDERAL

Ao analisar o grupo com diagnóstico de DM-1 entre 20 e 30 anos de idade, observou-se diminuição significativa da proporção que ele representa dentro da amostra total ao longo das três décadas estudadas. Entretanto essa mudança foi lenta, sendo estatisticamente significativa apenas ao se comparar as décadas de 1980 com a de 2000. Essa mudança lenta pode sugerir que nessa faixa etária os indivíduos geneticamente predispostos ao DM-1 parecem ter menor vulnerabilidade aos fatores de risco ambientais, sendo necessário um período longo para que as mudanças sejam detectadas. Constatou-se ainda nesse grupo que não houve mudança na média de idade ao diagnóstico de DM-1 ao longo de todo o período, a qual variou entre 23,7 e 24,8 anos, como registrado na tabela 9.

Um aspecto interessante registrado na literatura é a diferença que existe na proporção entre homens e mulheres quando o diagnóstico do DM-1 acontece na adultícia jovem ou a partir dos 15 anos de idade em alguns estudos.

Desta forma, estudou-se esse comportamento na população do DF e encontrou-se uma razão homens:mulheres de 1,5:1 entre os indivíduos com diagnóstico após os 20 anos de idade na década de 2000. A maior parte dos

estudos descreve uma razão entre 1,2:1 e 1,8:1. Nas décadas de 1980 e 1990 houve predominância do sexo feminino nos grupos 20-30 anos, mas esse viés pode ser explicado pelo pequeno número de indivíduos daquele período (31 e 37, respectivamente) cujos prontuários foram resgatados, podendo não corresponder ao perfil demográfico real.

Para detalhar esse aspecto epidemiológico, investigou-se sobre possível existência de uma faixa etária na qual poderia detectar-se predomínio do número de casos no sexo masculino, ao longo dos trinta anos de estudo. Encontrou-se, nas décadas de 1980 e 1990, preponderância de número de casos do sexo masculino apenas quando o DM-1 se manifestou entre os 15 e 20 anos de idade. Ao se avaliar o grupo que teve o diagnóstico de DM-1 entre 15 e 30 anos de idade nas décadas de 1980 e 1990 não se encontrou diferença entre os gêneros. Na década de 2000, observou-se desvio à direita (em direção a idades maiores) da faixa etária a partir da qual passa a haver predomínio do sexo masculino, que correspondeu aos 17 anos de idade, padrão mantido até os 30 anos de idade. Esse comportamento é compatível com o descrito na maior parte dos estudos, como destacado na recente revisão sistemática de Diaz-Valencia, Bougnèrez e Valleron (127), baseada em 71 estudos populacionais, englobando 35 países e indivíduos que tiveram o diagnóstico de DM-1 após os 15 anos de idade.

Como anteriormente citado, a não-observação da persistência do predomínio do sexo masculino nos grupos com diagnóstico após os 20 anos nas décadas de 1980 e 1990 pode ser um viés decorrente do menor número de indivíduos neles participantes. Para uma análise mais adequada da real validade do achado de deslocamento da curva à direita relacionado à idade de diagnóstico a partir da qual se observa predomínio do sexo masculino é necessário maior tempo de observação ao longo dos próximos anos.

6.3 IMPACTO DOS RESULTADOS DO ESTUDO NA CONDUTA ASSISTENCIAL EM LACTENTES E PRÉ-ESCOLARES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

A constatação de um segundo pico de incidência de DM-1 entre 2 e 4 anos de idade abre um importante momento de discussão em relação ao acompanhamento dessas crianças, com consequências diretas nas ações dos profissionais de saúde.

Apesar de vários estudos não registrarem risco aumentado de aparecimento de complicações micro e macrovasculares em crianças que tiveram o diagnóstico de DM-1 antes dos cinco anos (115-118), não se pode minimizar o potencial risco de declínio cognitivo relacionado ao diabetes (155, 156), uma vez os neurônios são suscetíveis às variações glicêmicas decorrentes de descompensação aguda e crônica e esses pacientes, pelo tempo de doença, podem ter maior número de episódios de descompensações glicêmicas. Apesar de resultados conflitantes entre os estudos, é necessário mais conhecimento sobre os reais efeitos das flutuações glicêmicas no cérebro em desenvolvimento, assim como suas potenciais implicações nas funções de aprendizagem, memória, acuidade visual, motora e verbal (155, 156).

Gaudieri et al (157) realizaram uma meta-análise de 19 estudos englobando 1.393 crianças com DM-1 e 751 controles. Desses estudos, sete mostraram que o início da doença antes dos 7 anos estava relacionado a maior comprometimento da aprendizagem e memória quando comparadas às crianças com diagnóstico após os 7 anos e ao grupo controle, mas sem diferenças na psicomotricidade ou integração visual-motora. Em outro estudo, Hannonen et al (158) observaram que crianças que tiveram o início do DM-1 antes dos 4 anos apresentavam, aos 10 anos de idade, mais dificuldades ortográficas e em matemática que o grupo controle. Entretanto, os autores ressaltaram que esse achado estava associado às concentrações da hemoglobina glicada (A1c) um ano após o diagnóstico. A análise desses estudos mostra que há ainda aspectos do neurodesenvolvimento que precisam ser mais investigados e melhor entendidos no cenário do paciente que abre o quadro de DM-1 antes dos cinco anos, pois há uma série de potenciais variáveis interferentes além da idade de diagnóstico.

Outro aspecto que merece atenção no acompanhamento desses pacientes é a relação inversamente proporcional entre idade de início do DM-1 com o risco de aparecimento de outras doenças autoimunes, como tireoidites e doença celíaca, registrada em alguns estudos (108, 159).

Desta forma, reconhece-se a importância do seguimento próximo e estruturado das crianças com diagnóstico de DM-1 antes dos cinco anos de idade para que potenciais riscos na esfera do neurodesenvolvimento e de autoimunidades associadas sejam melhor estabelecidos no seguimento prospectivo.

Finaliza-se essa discussão ressaltando-se o potencial de contribuição dos resultados desse estudo na estruturação, multidisciplinaridade e qualificação do acompanhamento dos pacientes com DM-1, frente às mudanças no perfil de idade de início da doença observados em nossa população ao longo das últimas três décadas. Todos esses aspectos merecem e devem ser amplamente discutidos e trabalhados com:

- profissionais de saúde envolvidos na assistência aos pacientes com DM-1 (pediatras, endocrinologistas pediatras, clínicos gerais, endocrinologistas, enfermeiros, nutricionistas, odontólogos, entre outros), os quais devem estar esclarecidos e prontos a reconhecer sinais e sintomas que levem à suspeição de DM-1 em lactentes e pré-escolares, a fim de se evitar ou ao menos minimizar o risco de se estabelecer o diagnóstico em situação de cetoacidose diabética; e de avaliar criteriosamente o desenvolvimento neurocognitivo assim como sinais e sintomas de outras autoimunidades, especialmente em indivíduos com diagnóstico de DM-1 antes dos cinco anos de idade;

- gestores de saúde pública, os quais devem estar prontos a entender esse contexto epidemiológico para, de forma eficaz, revisar, discutir, formular e reformular políticas de atendimento, acompanhamento e cuidados aos pacientes com DM-1, em âmbito municipal, estadual e nacional, a fim de contemplar uma prestação de cuidados de saúde acessível e eficaz aos pacientes com DM-1 e seus familiares.

6.4 PONTOS LIMITANTES DO ESTUDO

Uma análise específica permite identificar pontos limitantes nesse estudo, decorrentes, principalmente, da estrutura disponível de acesso às informações dos prontuários dos pacientes:

- a não uniformidade dos registros de dados demográficos e clínico-evolutivos dos pacientes nos vários momentos do acompanhamento compromete um resgate mais rico de informações, principalmente relacionados às notas antropométricas prévias e das condições em que aconteceram o diagnóstico do DM-1. Esse conjunto de registros mais completo nos permitiria construir um banco de dados de maior força estatística e com mais informações para se trabalhar na investigação de

fatores de risco ambientais que pudessem estar relacionados ao padrão de início do DM-1 na população do DF;

-o não acesso pela maior parte dos pacientes a exames laboratoriais para confirmar a anticorpo-gênese do DM-1 não permite caracterizar-se formalmente a autoimunidade da doença assim como a sequência cronológica de aparecimento dos respectivos anticorpos;

-dificuldade de acesso, dentro do contexto de saúde pública, à avaliação genética dos pacientes, para se estudar possíveis correlações entre idade de início do DM-1 e determinados haplótipos. Essa avaliação permitiria conhecer algumas das bases genéticas da população do DF relacionadas à predisposição à doença, as quais poderiam ser complementares a estudos em outras Regiões do país e até mesmo de um geomapeamento genético no território brasileiro;

-o número menor de indivíduos em alguns grupos etários, em especial na década de 1980, pode ter influenciado na robustez do poder estatístico de alguns dados obtidos para esses grupos, mas sem comprometer seu valor ou sua integridade científica;

-o desenho e a execução do estudo não tiveram como objetivo caracterizá-lo como estudo de incidência ou prevalência, não sendo possível compará-lo com os resultados de outros estudos brasileiros de incidência e/ou prevalência.

-os resultados desse estudo não podem ser simplesmente extrapolados para a população brasileira, mas merecem ser criteriosamente analisados como indícios de um paralelismo entre a epidemiologia do DM-1 no DF e o comportamento longitudinal da idade de início do DM-1 ao longo das últimas décadas no Brasil. Além da inter-relação entre susceptibilidade genética e fatores ambientais há mais variáveis envolvidas na etiopatogênese da doença a serem reconhecidas e que podem apresentar-se, interagirem e impactarem de modo distinto a história natural do DM-1 nos diversos grupos populacionais em território brasileiro.

Entretanto, esses pontos de fragilidade não invalidam o caráter epidemiológico e a força estatística dos dados observados e das interpretações realizadas a partir dos mesmos, em relação à mudança na dinâmica da idade de início do DM-1 na população do DF ao longo do período de 1981 a 2010.

7 CONCLUSÃO

Os dados obtidos e analisados nesse trabalho, referentes à população com DM-1 acompanhada no DF, permitem-nos concluir, com significância estatística, que houve entre as décadas de 1980 e de 2000:

- .diminuição na idade de início do DM-1, tanto ao avaliar-se o grupo com diagnóstico antes dos 30 anos de idade (cuja média de idade passou de $12,5 \pm 7,0$ anos na década de 1980 para $9,0 \pm 6,4$ anos na década de 2000), como o grupo pediátrico (cuja média de idade passou de $9,2 \pm 5,0$ anos na década de 1980 para $8,5 \pm 4,5$ na década de 2000).

- .identificação de tendência temporal da idade de início do DM-1 em direção a idades mais novas, sem diferença estatisticamente significativa no comportamento entre os gêneros.

- .aumento na proporção de crianças que tiveram diagnóstico de DM-1 antes dos 10 anos de idade, sendo que a maior taxa de incremento na proporção de pacientes de acordo com a idade ao diagnóstico de DM-1 foi observada no grupo de crianças mais novas que 5 anos de idade.

- .diminuição na proporção de indivíduos que iniciaram o DM-1 na adolescência (entre 10 e 19,9 anos de idade) e na adultícia jovem (entre 20 e 30 anos).

A partir dos resultados desse estudo também concluímos que:

- .houve um desvio em direção à idades mais jovens no grupo etário representativo da maior proporção de indivíduos ao diagnóstico, passando o valor modal de 12 a 13,9 anos de idade na década de 1980 para 8 a 9,9 anos de idade na década de 2000.

- .a partir da década de 1990 passa a se esboçar um segundo pico de idade de início do DM-1 entre 2 e 3,9 anos de idade, o qual ficou bem definido na década de 2000, caracterizando à doença um padrão bimodal de idade ao diagnóstico.

Em relação ao grupo que teve o diagnóstico de DM-1 entre 20 e 29,9 anos de idade, observamos, ao longo do período de 1981 a 2010:

- .não haver diferença estatística na média de idade ao início do DM-1.

.não haver diferença estatisticamente significativa nas proporções entre homens e mulheres que tiveram o diagnóstico de DM-1 entre 15 e 30 anos quando se comparam os dados das três décadas.

.nas décadas de 1980 e 1990, preponderância de número de casos do sexo masculino foi observada apenas quando o DM-1 se manifestou entre os 15 e 20 anos de idade. Na década de 2000, o predomínio do sexo masculino passa a ser observado a partir 17 anos e manteve-se até os 30 anos de idade.

A partir dos resultados desse estudo a nossa proposta é de que os resultados referentes à epidemiologia do DM-1 na população do DF possam, com as devidas ressalvas e critérios analíticos, ser indícios de também haver uma tendência temporal da idade de início da doença em direção a idades mais jovens na população brasileira.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
2. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1646-54.
3. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:4-17.
4. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-9.
5. Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):403-11.
6. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):279-89.
7. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):446-55.
8. Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, Lucas B, Vazeou A, Sioofy-Khojine A, et al. Virus antibody survey in different European populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):655-62.
9. Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(1):12-23.
10. Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007682.
11. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2008;51(9):1559-66.

12. Smelt MJ, Faas MM, de Haan BJ, Draijer C, Hugenholtz GC, de Haan A, et al. Susceptibility of human pancreatic β cells for cytomegalovirus infection and the effects on cellular immunogenicity. *Pancreas*. 2012;41(1):39-49.
13. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol*. 2002;128(3):511-5.
14. Vaarala O. Is type 1 diabetes a disease of the gut immune system triggered by cow's milk insulin? *Adv Exp Med Biol*. 2005;569:151-6.
15. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, Frederiksen B, Kroehl M, Rewers M, et al. 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*. 2015;16(1):31-8.
16. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol*. 2009;46(3):183-9.
17. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427-8.
18. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*. 2011;6(10):e25792.
19. Kempainen KM, Ardisson AN, Davis-Richardson AG, Fagen JR, Gano KA, León-Novelo LG, et al. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(2):329-32.
20. Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(7):1386-93.
21. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. 1999;48(11):2145-9.
22. Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*. 2011;54(11):2779-88.

23. Roark CL, Anderson KM, Simon LJ, Schuyler RP, Aubrey MT, Freed BM. Multiple HLA epitopes contribute to type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes*. 2014;63(1):323-31.
24. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, Carlson JA, Moonsamy P, Fear AL, et al. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes*. 2010;59(11):2972-9.
25. Steck AK, Zhang W, Bugawan TL, Barriga KJ, Blair A, Erlich HA, et al. Do non-HLA genes influence development of persistent islet autoimmunity and type 1 diabetes in children with high-risk HLA-DR,DQ genotypes? *Diabetes*. 2009;58(4):1028-33.
26. Frederiksen BN, Steck AK, Kroehl M, Lamb MM, Wong R, Rewers M, et al. Evidence of stage- and age-related heterogeneity of non-HLA SNPs and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:417657.
27. Steck AK, Dong F, Wong R, Fouts A, Liu E, Romanos J, et al. Improving prediction of type 1 diabetes by testing non-HLA genetic variants in addition to HLA markers. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(5):355-62.
28. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*. 2013;62(6):2135-40.
29. Portuesi R, Pozzilli P, Boehm B, Buzzetti R, Filippi S. Assessment of type 1 diabetes risk conferred by HLA-DRB1, INS-VNTR and PTPN22 genes using the Bayesian network approach. *PLoS One*. 2013;8(11):e79506.
30. Grant SF, Hakonarson H. Genome-wide association studies in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2009;9(2):157-63.
31. Ounissi-Benkalha H, Polychronakos C. The molecular genetics of type 1 diabetes: new genes and emerging mechanisms. *Trends Mol Med*. 2008;14(6):268-75.
32. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes*. 2003;52(4):1052-5.

33. Redondo MJ, Yu L, Hawa M, Mackenzie T, Pyke DA, Eisenbarth GS, et al. Heterogeneity of type 1 diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States. *Diabetologia*. 2001;44(3):354-62.
34. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2849-50.
35. Michels A, Zhang L, Khadra A, Kushner JA, Redondo MJ, Pietropaolo M. Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatr Diabetes*. 2015.
36. Siljander HT, Veijola R, Reunanen A, Virtanen SM, Akerblom HK, Knip M. Prediction of type 1 diabetes among siblings of affected children and in the general population. *Diabetologia*. 2007;50(11):2272-5.
37. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142-7.
38. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G, Group ES. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence- what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl 6:6-14.
39. Ludvigsson J. Why diabetes incidence increases--a unifying theory. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:374-82.
40. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 2010;32(4):457-67.
41. Atkinson MA, von Herrath M, Powers AC, Clare-Salzler M. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes--considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes Care*. 2015;38(6):979-88.
42. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009;52(9):1820-8.
43. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M, Register FPD. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;36(2):348-54.
44. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med*. 1984;311(3):149-52.

45. Lebenthal Y, de Vries L, Phillip M, Lazar L. Familial type 1 diabetes mellitus - gender distribution and age at onset of diabetes distinguish between parent-offspring and sib-pair subgroups. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(6):403-11.
46. el-Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes*. 1995;44(3):295-9.
47. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-66.
48. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A355-65.
49. Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:31-40.
50. Samuelsson U, Löfman O. Geochemical correlates to type 1 diabetes incidence in southeast Sweden: an environmental impact? *J Environ Health*. 2014;76(6):146-54.
51. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-86.
52. Lin WH, Wang MC, Wang WM, Yang DC, Lam CF, Roan JN, et al. Incidence of and mortality from Type I diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2014;9(1):e86172.
53. Catanzariti L, Faulks K, Moon L, Waters AM, Flack J, Craig ME. Australia's national trends in the incidence of Type 1 diabetes in 0-14-year-olds, 2000-2006. *Diabet Med*. 2009;26(6):596-601.
54. El-Ziny MA, Salem NA, El-Hawary AK, Chalaby NM, Elsharkawy AA. Epidemiology of childhood type 1 diabetes mellitus in Nile Delta, northern Egypt - a retrospective study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):9-15.
55. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.
56. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G, Group NCDS. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2014;57(1):57-62.

57. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Group ES. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
58. Pronina EA, Petraikina EE, Antsiferov MB, Duchareva OV, Petrone A, Buzzetti R, et al. A 10-year (1996-2005) prospective study of the incidence of Type 1 diabetes in Moscow in the age group 0-14 years. *Diabet Med*. 2008;25(8):956-9.
59. Ardıclı D, Kandemir N, Alikasıfoglul A, Ozon A, Gonc N. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(7-8):635-41.
60. Teeäär T, Liivak N, Heilman K, Kool P, Sor R, Paal M, et al. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes mellitus among Estonian children in 1999-2006. Time trend analysis 1983-2006. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(2):107-10.
61. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G, Group HCDE. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary--the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):21-5.
62. Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A, et al. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med*. 2008;25(6):755-7.
63. Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type I diabetes in France during 1988-1997: the case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res*. 2002;52(6):859-62.
64. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1553-78.
65. Karvonen M, Pitkäniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1066-70.
66. Pundziute-Lyckå A, Dahlquist G, Nyström L, Arnqvist H, Björk E, Blohmé G, et al. The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia*. 2002;45(6):783-91.

67. Feltbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabet Med.* 2003;20(6):437-41.
68. Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, et al. Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido, Japan: the Childhood IDDM Hokkaido Registry. *Diabetes Care.* 1998;21(10):1632-6.
69. Karges B, Neu A, Hofer SE, Rosenbauer J, Kiess W, Rüttschle H, et al. [Frequency and influencing factors of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents--a long-term study between 1995 and 2009]. *Klin Padiatr.* 2011;223(2):70-3.
70. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr.* 2010;156(3):472-7.
71. Hodgson B MI, Ossa A JC, Velasco F N, Urrejola N P, Arteaga L I A. [Clinical picture at the onset of type 1 diabetes mellitus in children]. *Rev Med Chil.* 2006;134(12):1535-40.
72. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(4):171-5.
73. Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;9(3):669-71.
74. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, et al. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2014;37(2):402-8.
75. Hekkala A, Reunanen A, Koski M, Knip M, Veijola R, Register FPD. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1500-2.
76. Kalliora MI, Vazeou A, Delis D, Bozas E, Thymelli I, Bartsocas CS. Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones (Athens).* 2011;10(1):67-71.

77. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JG, Bhagvandas J, Albert BB, Hofman PL, et al. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep.* 2015;5:10358.
78. Sundaram PC, Day E, Kirk JM. Delayed diagnosis in type 1 diabetes mellitus. *Arch Dis Child.* 2009;94(2):151-2.
79. Marshall SL, Edidin D, Sharma V, Ogle G, Arena VC, Orchard T. Current clinical status, glucose control, and complication rates of children and youth with type 1 diabetes in Rwanda. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(3):217-26.
80. Al-Yaarubi S, Ullah I, Sharef SW, Al Shidhani A, Al Hanai S, Al Kalbani R, et al. Demographic and clinical characteristics of type 1 diabetes mellitus in omani children - single center experience. *Oman Med J.* 2014;29(2):119-22.
81. Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of Type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68(1):49-55.
82. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GJ, Dabelea D. Childhood growth and age at diagnosis with Type 1 diabetes in Colorado young people. *Diabet Med.* 2009;26(10):961-7.
83. Ješić MD, Ješić MM, Stanisavljević D, Zdravković V, Bojić V, Vranješ M, et al. Ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes mellitus in children: a retrospective 20-year experience from a tertiary care hospital in Serbia. *Eur J Pediatr.* 2013;172(12):1581-5.
84. Howson JM, Walker NM, Clayton D, Todd JA, Consortium TDG. Confirmation of HLA class II independent type 1 diabetes associations in the major histocompatibility complex including HLA-B and HLA-A. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl 1:31-45.
85. Black MH, Lawrence JM, Pihoker C, Dolan LM, Anderson A, Rodriguez B, et al. HLA-associated phenotypes in youth with autoimmune diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(2):121-8.
86. Kolb H, Elliott RB. Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? *Diabetologia.* 1994;37(7):729.
87. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut.* 2005;54(3):317-20.

88. D'Angeli MA, Merzon E, Valbuena LF, Tirschwell D, Paris CA, Mueller BA. Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(8):732-8.
89. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(4):321-5.
90. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(10):2865-70.
91. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(7):716-26.
92. Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):1-8.
93. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol.* 2008;68(3):261-9.
94. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502-21.
95. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
96. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52.
97. Reinert-Hartwall L, Honkanen J, Härkönen T, Ilonen J, Simell O, Peet A, et al. No association between vitamin D and β -cell autoimmunity in Finnish and Estonian children. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(8):749-60.
98. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89.

99. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348:g2035.
100. Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, He W, et al. Associations between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e89325.
101. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: Systematic review of case-control studies and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:240-9.
102. Kuchlbauer V, Vogel M, Gausche R, Kapellen T, Rothe U, Vogel C, et al. High birth weights but not excessive weight gain prior to manifestation are related to earlier onset of diabetes in childhood: 'accelerator hypothesis' revisited. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(6):428-35.
103. Cadario F, Savastio S, Pagliardini V, Bagnati M, Vidali M, Cerutti F, et al. Vitamin D levels at birth and risk of type 1 diabetes in childhood: a case-control study. *Acta Diabetol*. 2015.
104. Ludvigsson J, Holmqvist BM, Samuelsson U. Does modern high standard life style cause type 1 diabetes in children? *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(2):161-5.
105. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW, et al. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatr*. 2004;145(6):790-5.
106. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(6):546-53.
107. Severinski S, Banac S, Severinski NS, Ahel V, Cvijović K. Epidemiology and clinical characteristics of thyroid dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Coll Antropol*. 2009;33(1):273-9.
108. Araujo J, Brandão LA, Guimarães RL, Santos S, Falcão EA, Milanese M, et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 Pt 1):272-6.

109. Mantovani RM, Mantovani LM, Dias VM. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(6):669-75.
110. Souza OL, Diehl LA, Carleto LD, Garcia V, Carrilho AJ, de Oliveira ML, et al. [Prevalence of thyroid autoimmunity in a group of patients with type 1 diabetes mellitus in Londrina, PR]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(2):228-33.
111. Moura Neto A, Parisi MC, Alegre SM, Pavin EJ, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 7 jun 2015. [Epub ahead of print]
112. Pontillo A, Brandao L, Guimaraes R, Segat L, Araujo J, Crovella S. Two SNPs in NLRP3 gene are involved in the predisposition to type-1 diabetes and celiac disease in a pediatric population from northeast Brazil. *Autoimmunity.* 2010;43(8):583-9.
113. Araújo J, da Silva GA, de Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3):210-4.
114. Gonçalves CB, Silva IN, Tanure MG, Bahia M. [Study of prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: result of 10 years of follow-up]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(5):375-80.
115. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop PH, Group FS. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1315-9.
116. Salardi S, Porta M, Maltoni G, Rubbi F, Rovere S, Cerutti F, et al. Infant and toddler type 1 diabetes: complications after 20 years' duration. *Diabetes Care.* 2012;35(4):829-33.
117. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care.* 1989;12(10):686-93.
118. Jia W. Contribution of sex hormones in the progression of diabetic microvascular diseases. *J Diabetes Investig.* 2012;3(3):231-2.
119. Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, Berhan Y, Schön S, Nyström L, et al. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage

renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes*. 2010;59(7):1803-8.

120. Dahlquist G, Möllsten A, Källén B, Group SCDS. Hospitalization for vascular complications in childhood onset type 1 diabetes--effects of gender and age at onset. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):483-8.

121. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine*. 2013;43(1):108-11.

122. Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, Papathanasiou A, Petrou V, Fotinou A, et al. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(2):202-8.

123. Rewers M, Eisenbarth GS. Autoimmunity: Celiac disease in T1DM-the need to look long term. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(1):7-8.

124. Dezsofi A, Szebeni B, Hermann CS, Kapitány A, Veres G, Sipka S, et al. Frequencies of genetic polymorphisms of TLR4 and CD14 and of HLA-DQ genotypes in children with celiac disease, type 1 diabetes mellitus, or both. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(3):283-7.

125. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2001;126(2):236-41.

126. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res*. 2009;71(4):201-6.

127. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255.

128. Forga L, Goñi MJ, Ibáñez B, Cambra K, Mozas D, Chueca M. [Incidence of type 1 diabetes in Navarre, 2009-2012]. *An Sist Sanit Navar*. 2014;37(2):241-7.

129. Blohmé G, Nyström L, Arnqvist HJ, Lithner F, Littorin B, Olsson PO, et al. Male predominance of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in young adults: results from a 5-year prospective nationwide study of the 15-34-year age group in Sweden. *Diabetologia*. 1992;35(1):56-62.

130. Elfving M, Svensson J, Oikarinen S, Jonsson B, Olofsson P, Sundkvist G, et al. Maternal enterovirus infection during pregnancy as a risk factor in offspring diagnosed with type 1 diabetes between 15 and 30 years of age. *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:271958.
131. Liu S, Mauvais-Jarvis F. Minireview: Estrogenic protection of beta-cell failure in metabolic diseases. *Endocrinology.* 2010;151(3):859-64.
132. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rooman RP, De Block C, et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia.* 2004;47(4):614-21.
133. Cucca F, Goy JV, Kawaguchi Y, Esposito L, Merriman ME, Wilson AJ, et al. A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. *Nat Genet.* 1998;19(3):301-2.
134. Rønningen KS, Norris JM, Knip M. Environmental Trigger(s) of Type 1 Diabetes: Why Is It So Difficult to Identify? *Biomed Res Int.* 2015;2015:847906.
135. Ostrauskas R, Žalinkevičius R, Jurgevičienė N, Radzevičienė L, Lašaitė L. The incidence of type 1 diabetes mellitus among 15-34 years aged Lithuanian population: 18-year incidence study based on prospective databases. *BMC Public Health.* 2011;11:813.
136. Bruno G, Novelli G, Panero F, Perotto M, Monasterolo F, Bona G, et al. The incidence of type 1 diabetes is increasing in both children and young adults in Northern Italy: 1984-2004 temporal trends. *Diabetologia.* 2009;52(12):2531-5.
137. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.
138. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2003;121(6):224-30.
139. Ferreira SR, Franco LJ, Vivolo MA, Negrato CA, Simoes AC, Ventureli CR. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care.* 1993;16(5):701-4.

140. Negrato CA, Dias JP, Teixeira MF, Dias A, Salgado MH, Lauris JR, et al. Temporal trends in incidence of Type 1 diabetes between 1986 and 2006 in Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(6):373-7.
141. Lisbôa HR, Graebin R, Butzke L, Rodrigues CS. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Passo Fundo, RS, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(12):1553-6.
142. Medeiros JS, Rivera MAA, Benigna MJC, Cardoso MAA, Costa MJC. Case-control study on early exposure to cow's milk and the occurrence of Diabetes Mellitus type 1 in Campina Grande in the State of Paraíba. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil*. 2003;3(3):10.
143. Gomes MB, de Mattos Matheus AS, Calliari LE, Luescher JL, Manna TD, Savoldelli RD, et al. Economic status and clinical care in young type 1 diabetes patients: a nationwide multicenter study in Brazil. *Acta Diabetol*. 2013;50(5):743-52.
144. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Brasil: Ministério do Planejamento; 2015 [citado em 2015 may 28]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=df>.
145. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil: Ministério do Planejamento; 2010 [citado em 2010 Mar 25]. Acesso em <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>.
146. Programa de Educação e Controle do Diabetes – Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal. Brasília - DF2010 [citado em 2010 Mar 25]. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/sites/100/163/00006475.pdf>.
147. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE Brasília: Ministério do Planejamento; 2007 [citado em 2010 Mar 25]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/DF.pdf>.
148. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206-12.
149. Khalid M, Maurice K, Milorad K, Eva J, Subhra B, Astra B, et al. Human Development Report 2014. Sustaining human progress: reducing vulnerabilities and building resilience. New York, NY.USA: United Nations Development Program; 2014 [cited 2015 June 19]. Available from: <http://www.pnud.org.br/arquivos/RDH2014.pdf>.
150. Kubo T. Common approach to childhood obesity in Japan. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(7-8):581-92.

151. Assunção ML, Ferreira HS, Coutinho SB, Santos LM, Horta BL. Protective effect of breastfeeding against overweight can be detected as early as the second year of life: a study of children from one of the most socially-deprived areas of Brazil. *J Health Popul Nutr.* 2015;33(1):85-91.
152. Moreira MA, Cabral PC, Ferreira HS, Lira PI. Overweight and associated factors in children from northeastern Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(4):347-52.
153. Simon VG, Souza JM, Souza SB. Breastfeeding, complementary feeding, overweight and obesity in pre-school children. *Rev Saude Publica.* 2009;43(1):60-9.
154. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisas de Orçamentos Familiares - 2008 - 2009 Rio de Janeiro, Brasil: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; 2010 [cited 2015 Jun 12]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009/P_OFpublicacao.pdf.
155. Cato MA, Mauras N, Ambrosino J, Bondurant A, Conrad AL, Kollman C, et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(2):238-47.
156. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, et al. Longitudinal Assessment of Neuroanatomical and Cognitive Differences in Young Children with Type 1 Diabetes: Association with Hyperglycemia. *Diabetes.* 2015;64(5):1770-9.
157. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1892-7.
158. Hannonen R, Komulainen J, Riikonen R, Ahonen T, Eklund K, Tolvanen A, et al. Academic skills in children with early-onset type 1 diabetes: the effects of diabetes-related risk factors. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(5):457-63.
159. Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):155-9.

ANEXO A –

A.1- APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



BRASILIA

COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

PARECER Nº 0369/2011

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 409/2011 – ESTUDO DA TENDÊNCIA TEMPORAL DA IDADE DE INÍCIO DO DIABETES MELLITTUS TIPO 1 NO PERÍODO DE 1980 A 2010 ENTRE PACIENTES ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 05/09/2013

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela APROVAÇÃO DO PROJETO.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item II.13 da Resolução 196/96 CNS/MS).

Brasília, 05 de setembro de 2011.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AL/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone/Fax: 3325-4955 - e-mail: cepesed@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-907
BRASILIA - PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

A.2- APROVAÇÃO DA EMENDA AO PROJETO



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Projeto Nº
409/11

PARECER – EMENDA A PROJETO

IDENTIFICAÇÃO

Título: Estudo da tendência temporal da idade de início do *Diabetes mellitus* tipo 1 no período de 1980 a 2010 entre pacientes acompanhados em serviços de saúde do Distrito Federal

Pesquisador Responsável: Médico

Instituição onde será realizado: Subsecretaria de Atenção à Saúde (SAS)

Área do conhecimento: Medicina

Data da entrada: 23/8/11

Data da entrada da emenda: 14/2/12

A emenda apresentada solicitou "ampliar a amostra do estudo englobando também os registros de formulários de dispensação de análogos de insulina. Tais formulários, preenchidos pelos médicos assistentes de cada paciente, são requisitos para os pacientes retirarem os análogos de insulina e ficam arquivados nas três Farmácias de Distribuição de Insulina da Secretaria de Estado da Saúde do DF: Asa Sul, Taguatinga e Gama."

Justificou a proposição da emenda, enfatizando que em estudo epidemiológico descritivo o poder estatístico dos dados pode ser aumentado com a ampliação do número amostral.

Foi apresentado termo de concordância com a pesquisa, assinado pela coordenadora do Programa de educação e controle de diabetes da SES-DF (PECD-SES-DF) e assessora.

Foi adequadamente apresentado documento com a anuência dos chefes/farmacêuticos responsáveis pelas Farmácias de Distribuição de Insulina da Asa Sul, Taguatinga e Gama.

Emenda aprovada.

Brasília, 12 de Março de 2012.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Coordenadora do CEP/FEPECS
Secretaria de Estado de Saúde - DF

A.3 – SOLICITAÇÃO DE LIBERAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, COMO PARTE DO PROJETO DE PESQUISA ENCAMINHADO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

REQUERIMENTO

REQUER LIBERAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Eu, Luiz Claudio Gonçalves de Castro, residente no SHIS QL 16 conjunto 1 casa 2, Lago Sul, Brasília – DF, telefone: 9984-6828, médico pediatra/endocrinologista pediatra, CRM-DF 11.105, médico colaborador do Hospital Universitário de Brasília, aluno de Doutorado da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, atuante em consultório privado, pesquisador responsável pelo Projeto titulado “*ESTUDO DA TENDÊNCIA TEMPORAL DA IDADE DE INÍCIO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO PERÍODO DE 1980 A 2010 ENTRE PACIENTES ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL*”, a ser desenvolvido nos Hospitais: Regional da Asa Norte, Regional de Sobradinho, Regional de Taguatinga, Hospital de Base do Distrito Federal e na Unidade Mista de Saúde (Diretoria Geral de Saúde da Asa Sul), no período de setembro a outubro de 2011, venho requerer a esse Comitê de Ética em Pesquisa, a liberação da exigência do **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**. Essa solicitação é feita pelos seguintes motivos: por não se ter os contatos atualizados de uma parcela significativa dos pacientes para convocá-los e convidá-los a participar do estudo; pelo fato de que vários pacientes não comparecem com a regularidade esperada às consultas (às vezes comparecem apenas uma vez ao ano); vários pacientes não mais acompanham nos hospitais que participarão dessa pesquisa (por mudança de cidade ou de serviço de seguimento, principalmente os pacientes que ficaram diabéticos nas décadas de 1980 e 1990) e outros já terem falecido; e pelo projeto de pesquisa ser um estudo retrospectivo com coleta de alguns dados dos prontuários (nome, registro, sexo, data de nascimento e data de diagnóstico do diabetes tipo 1). Com a necessidade de se ter do paciente, ou seu responsável, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a realização desse estudo haverá uma perda significativa da amostragem e lentificação do resgate dos dados, comprometendo a viabilidade e a execução da pesquisa por não se atingir o número necessário de pacientes para que a amostra seja estatisticamente representativa da população estudada. Resgatar o maior número possível de prontuários para obter a idade dos pacientes ao diagnóstico do diabetes é importante para se proceder com esse estudo epidemiológico e permitir a análise da existência ou não de uma tendência temporal na idade ao diagnóstico do diabetes mellitus tipo 1 ao longo das três últimas décadas na população do Distrito Federal, que é o objetivo principal desse estudo.

Nestes termos,

Pede deferimento.

Brasília, 10 de agosto de 2011.

Luiz Claudio Gonçalves de Castro
CRM-DF 11.105
Pediatra / Endocrinologista Pediatra

ANEXO B – FICHA DE COLETA DE DADOS

TENDÊNCIA TEMPORAL DA IDADE DE INÍCIO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO PERÍODO DE 1981 A 2010 ENTRE PACIENTES ACOMPANHADOS NO DISTRITO FEDERAL

Registro na Pesquisa _____

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade atual: _____

Sexo: _____ Etnia: _____ Naturalidade: _____

Filiação: _____ / _____

Responsável: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Serviço de Acompanhamento: _____ nº registro _____

Idade de diagnóstico do DM-1: _____ Data do diagnóstico: _____

Esquema insulino-terápico: _____

Dados antropométricos ao nascimento: Peso: _____ Comprimento: _____

Perímetro Cefálico: _____ Apgar: _____

Dados antropométricos pré-diagnóstico: Peso: _____ Comprimento/Estatura: _____

IMC: _____ Pressão Arterial: _____

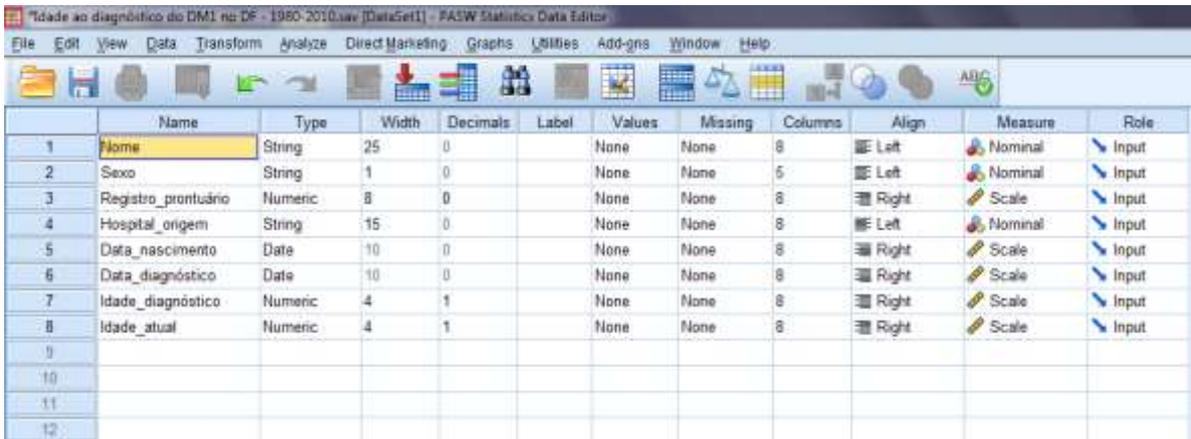
História pessoal de autoimunidade: _____

História familiar de autoimunidade: _____

História materna gestacional relevante: _____

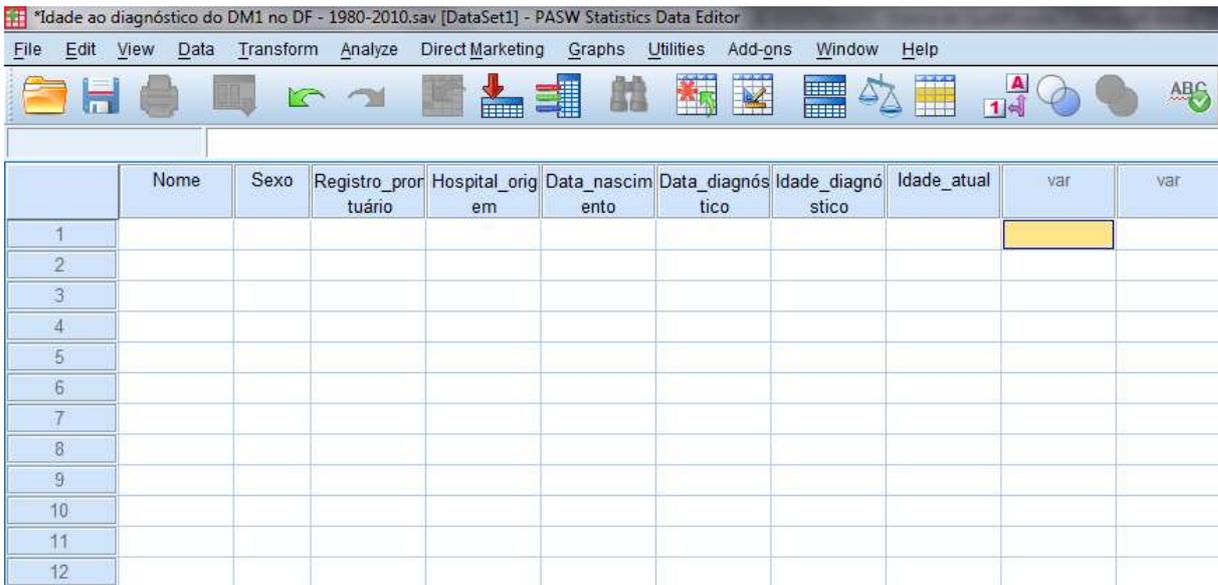
Obs.: _____

ANEXO C – PLANILHA DE DADOS DO PROGRAMA *IBM/PASW 18®*



	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Measure	Role
1	Nome	String	25	0		None	None	8	Left	Nominal	Input
2	Sexo	String	1	0		None	None	5	Left	Nominal	Input
3	Registro_prontuário	Numeric	8	0		None	None	6	Right	Scale	Input
4	Hospital_origem	String	15	0		None	None	8	Left	Nominal	Input
5	Data_nascimento	Date	10	0		None	None	8	Right	Scale	Input
6	Data_diagnóstico	Date	10	0		None	None	8	Right	Scale	Input
7	Idade_diagnóstico	Numeric	4	1		None	None	8	Right	Scale	Input
8	Idade_atual	Numeric	4	1		None	None	6	Right	Scale	Input
9											
10											
11											
12											

C.1 Estrutura organizacional da planilha para o banco de dados (plataforma do programa *PAWS Statistics 18®*)



	Nome	Sexo	Registro_prontuário	Hospital_origem	Data_nascimento	Data_diagnóstico	Idade_diagnóstico	Idade_atual	var	var
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										

C.2 Estrutura da planilha (plataforma do programa *PAWS Statistics 18®*) pronta para receber os dados dos indivíduos

The screenshot displays the PAWS Statistics Data Editor window. The title bar reads "PAWS OF 1960-2010 Registro completo.jar [DataSet1] - PAWS Statistics Data Editor". The menu bar includes File, Edit, View, Data, Transform, Analyze, Directed_Variables, Graphs, Utilities, Add-ons, Window, and Help. The toolbar contains various icons for file operations and analysis. The main area shows a table with the following columns: Name, Type, Width, Decimals, Label, Values, Missing, Columns, Align, Measure, and Role. The table lists 24 variables, including demographic and clinical data.

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values	Missing	Columns	Align	Measure	Role
1	Nome	String	25	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
2	Registro	Numeric	8	2		None	None	0	Right	Scale	Input
3	Etnia	String	8	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
4	Sexo	String	1	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
5	Naturalidade	String	15	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
6	Hosp_origem	String	15	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
7	Data_nasc	Date	10	0		None	None	0	Right	Scale	Input
8	Data_diag	Date	6	0		None	None	0	Right	Scale	Input
9	Idade_diag	Numeric	4	1		None	None	0	Right	Scale	Input
10	Idade_atual	Numeric	4	1		None	None	0	Right	Scale	Input
11	Esq_muscula	String	15	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
12	Peso_nasc	Numeric	6	3		None	None	0	Right	Scale	Input
13	Comp_nasc	Numeric	4	1		None	None	0	Right	Scale	Input
14	PC_nasc	Numeric	4	1		None	None	0	Right	Scale	Input
15	Aggr_1min	Numeric	2	0		None	None	0	Right	Scale	Input
16	Aggr_5min	Numeric	2	0		None	None	0	Right	Scale	Input
17	Peso_diag	Numeric	6	3		None	None	0	Right	Scale	Input
18	Estad_diag	Numeric	5	1		None	None	0	Right	Scale	Input
19	IWC_diag	Numeric	5	1		None	None	0	Right	Scale	Input
20	Duracao_sint	Numeric	3	0		None	None	0	Right	Scale	Input
21	Cetoacidose_diab	String	1	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
22	HistPes_autismun	String	25	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
23	HistFam_autismun	String	40	0		None	None	0	Left	Nominal	Input
24	Doenca_materna	String	40	0		None	None	0	Left	Nominal	Input

At the bottom of the window, there are two buttons: "Data View" and "Variable View".

C.3 Estrutura organizacional da planilha com registros completos para o banco de dados (plataforma do programa *PAWS Statistics 18®*)