

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE ESPECIALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

THAÍS ALVES MATHEUS

CRESCIMENTO E PUBERDADE NORMAIS DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DIABETES MELITO TIPO 1 NÃO DEPENDEM DE
CONTROLE GLICÊMICO ESTRITO

CURITIBA

2011

THAÍS ALVES MATHEUS

CRESCIMENTO E PUBERDADE NORMAIS DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM DIABETES MELITO TIPO 1 NÃO DEPENDEM DE
CONTROLE GLICÊMICO ESTRITO

Artigo desenvolvido no curso de Especialização em
Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria -
UFPR, Curitiba, PR

Orientadoras: Prof^a. Dr^a. Suzana Nesi França e Dr^a. Melina
Morandini

Curitiba

2011

A. PÁGINA TÍTULO

(a) título do MS em português e inglês

**CRESCIMENTO E PUBERDADE NORMAIS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
DIABETES MELITO TIPO 1 NÃO DEPENDEM DE CONTROLE GLICÊMICO ESTRITO.**

**NORMAL GROWTH AND PUBERTY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1
DIABETES MELLITUS ARE NOT RELATED TO STRICT GLYCEMIC CONTROL.**

(b) nome e filiação institucional dos autores

AUTORES

Thaís Alves Matheus¹

Melina Morandini¹

Rosana Marques Pereira¹

Alice Maurici¹

Michele Teixeira Hertz¹

Renata Pereira Mueller¹

Ilana Sanamaika Queiroga Bezerra²

Angela Fernandes²

Mônica Lima³

Luiz de Lacerda Filho¹

Suzana Nesi França¹

¹ Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

² Departamento de Estomatologia, Programa de Pós Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

³ Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

(c) nome dos serviços ou departamentos e instituição aonde o trabalho foi realizado

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

(d) nome e endereço completo do autor responsável pela correspondência:

Suzana Nesi França

R. Pe. Camargo, 250, CEP 80060-240

Curitiba, PR, Brasil

snesifranca@hotmail.com

(e) título abreviado (40 caracteres)

CRESCIMENTO E PUBERDADE NO DMT1

(B) RESUMO

Objetivo: Avaliar crescimento e puberdade de crianças e adolescentes com Diabetes Melito tipo 1 (DM1). **Métodos:** Estudo ambispectivo de 41 pacientes com DM1, idade cronológica (IC) 4 a 18 anos. **Resultados:** Dezesete pacientes (9 meninas) eram púberes; dose de insulina não diferiu entre púberes e pré-púberes; 83% apresentavam HbA1C>7,5%; IMC era normal na maioria, escores Z de estatura (EZE) ao diagnóstico (-0,01) foi maior que o alvo familiar (AF, -0,31) enquanto que o atual (-0,21) não diferiu do AF; idade óssea (IO) e IC eram compatíveis em 59%; 35% das meninas e 6% dos meninos tinham IO>IC; 62% tinham estatura final prevista (EFP) \approx AF; não se observou associação entre EFP e HbA1C. IGF-I abaixo da média foi observado em 26/37 pacientes, porém sem correlação com EZE e HbA1C. **Conclusão:** nesta população, EZE e EFP não diferem do AF; HbA1C \leq 7,5% não interferiu no crescimento e puberdade, que foram normais.

Descritores: diabetes melito tipo 1, crescimento, estatura, puberdade.

(C) Abstract

Objective: To evaluate growth and puberty in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Methods: Ambispective study of 41 patients with T1DM, chronological age (CA) 4 to 18 years. Results: Seventeen patients (9 girls) were pubertal; insulin dose did not differ between pubertal and prepubertal, 83% had HbA1C>7.5%, BMI was normal in most cases, height Z scores (HZS) at diagnosis (-0.01) was higher than the target height (TH,-0.31) while the current (-0.21) did not differ from TH, bone age (BA) and CA were concordant in 59%, 35% of girls and 6% of boys had BA>CA, 62% had predicted final height (PFH)≈TH, no association was found between PFH and HbA1C. IGF-I below the mean was observed in 26/37 patients, but without correlation with HZS and HbA1C. Conclusion: In this population, HZS and PFH did not differ from TH; HbA1C≤7.5% had no effect on growth and puberty, which were normal.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, growth, height, puberty.

(D) TEXTO COMPLETO

I. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellito tipo 1 (DM1) é a segunda doença crônica mais prevalente na infância (1). Resulta da destruição das células β pancreáticas e se caracteriza pelo comprometimento do metabolismo da glicose podendo ocasionar o surgimento de complicações vasculares e neurológicas, relacionadas com o grau de controle metabólico (2,3).

A incidência do DM1 em crianças tem aumentado de 3 a 5% ao ano, em todo o mundo, desde 1960(4). As causas responsáveis por esta epidemia ainda não são bem conhecidas, mas estudos têm sugerido múltiplos fatores, incluindo predisposição genética, alimentação, infecções virais, introdução precoce de alimentos sólidos e leite de vaca em lactentes e ganho de peso, além da autoimunidade (2,4).

O tratamento inadequado do DM1 pode comprometer o crescimento linear e a maturação sexual das crianças e adolescentes com DM1. Com o aperfeiçoamento dos regimes terapêuticos, desvios extremos do desenvolvimento normal, como a Síndrome de Mauriac, caracterizada pela tríade de hepatomegalia, retardo do crescimento e diabetes mal controlado de longa evolução, tornaram-se raridade em crianças com DM1(6).

O controle metabólico adequado visando minimizar o surgimento de complicações crônicas e assegurar crescimento e desenvolvimento puberal normais com qualidade de vida é a principal meta do tratamento de crianças com DM1. Esse trabalho teve como objetivo avaliar o crescimento e a puberdade de crianças e adolescentes com DM1, atendidos num serviço universitário, por uma equipe multidisciplinar.

II. PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal, ambispectivo, de pacientes com diagnóstico de DM1, atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria da UFPR. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da UFPR, e todos os pacientes e/ou seus responsáveis assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos, por conveniência, 41 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 4 e 18 anos, atendidos no período de fevereiro a setembro de 2011. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de diabetes há menos de 2 anos, concomitância de doenças que poderiam interferir no crescimento e/ou desenvolvimento puberal, perda de seguimento por mais de 1 ano ou não concordância em participar do estudo.

As variáveis independentes coletadas retrospectivamente foram: idade no início do DM1, tempo de doença, estatura e idade de início da puberdade dos pais, idade e dados antropométricos ao diagnóstico, idade de início da puberdade e da ocorrência da menarca, estágio puberal ao diagnóstico e média dos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) no último ano. As variáveis coletadas prospectivamente foram: idade, dados antropométricos e estágio puberal, tipo de insulina e dose diária total (U/Kg/dia), HbA1c, IGF-1 e idade óssea.

A avaliação de adequação de peso dos pacientes foi realizada por meio do cálculo do índice de massa corpórea (IMC). Foram classificados como portadores de obesidade, os pacientes com IMC acima do 97º percentil, sobrepeso aqueles com IMC entre os 85º e 97º percentis, peso adequado entre os 15º e 85º percentis, baixo peso entre os 3º e 15º percentis e desnutrição aqueles situados abaixo do 3º percentil. A estatura, o peso e o IMC foram calculados em Escore-Z por meio do *software* WHO AnthroPlus (2009), que utiliza como referência os gráficos da OMS 2007 (7). No cálculo da estatura alvo para os pacientes considerou-se a média da estatura dos pais menos 6,5 cm para as meninas, e acrescida de 6,5 cm para os meninos. Foram considerados dentro do alvo familiar aqueles pacientes que se encontravam dentro da variação: média da estatura dos pais \pm 7cm. O estágio puberal foi classificado conforme os critérios de Tanner, sendo considerado púberes, as meninas com telarca (M2) e os meninos com testículo \geq 4ml (T4) (8).

A dose da insulina foi calculada em unidades/kg/dia, sendo considerada a insulina basal (NPH, glargina e detemir) mais a média do bolus de insulina rápida (regular) ou ultra-rápida (lispro e aspart). A HbA1c (dosada por imunoensaio por turbidimetria) foi utilizada para avaliar o controle glicêmico. De acordo com o valor, os pacientes foram subdivididos em controle adequado (HbA1c menor que 7,5%) e inadequado (HbA1c maior que 7,5%) (9,10). O IGF-1 foi dosado pelo método de quimioluminescência para avaliar o eixo GH-IGF-1. Os valores foram classificados conforme Elmlinger MW, et al. (11).

As radiografias de mão e punho para avaliação da idade óssea foram realizadas no Serviço de Radiologia Odontológica da UFPR e foram interpretadas pelo método de Greulich e Pyle (1959) (12). Cada radiografia foi avaliada por três observadores, em momentos distintos (ICC > 0,81). Ao final das três leituras, foi realizada uma média aritmética das idades ósseas encontradas de cada paciente.

Para o tratamento estatístico foram utilizados os testes t de Student, teste exato de Fisher e coeficiente de correlação de Pearson, com nível mínimo de significância de 5%,

III. RESULTADOS

Foram avaliados 41 pacientes com DM1, sendo 25 do sexo feminino. Na tabela 1 estão apresentadas as idades de avaliação, diagnóstico e puberdade dos pacientes.

Em relação ao tipo de insulina em uso na última avaliação, observou-se que 61% dos pacientes utilizavam análogos de insulina (49% insulina glargina associada à ultra-rápida e 12% insulina detemir associada à ultra-rápida), enquanto 39% utilizavam insulina NPH associada à insulina regular.

A média da dose de insulina (U/kg/dia) utilizada pelos pacientes púberes foi semelhante àquela utilizada pelos pré-púberes ($1,07 \pm 0,27$ vs $0,95 \pm 0,23$; $p = 0,13$).

A média da HbA1c foi de $9,60\% \pm 1,89$ e o controle glicêmico mostrou-se inadequado ($HbA1c > 7,5\%$) em 83% dos pacientes.

Em relação ao estágio puberal atual, 20 eram pré-púberes (oito do sexo masculino) e 21, púberes (sete do sexo masculino). Dentre as meninas púberes, nove já haviam apresentado menarca. As três meninas com menarca após os 13 anos apresentavam DM1 há mais de 6 anos. Quatro pacientes iniciaram a puberdade antes do diagnóstico do DM1, e nenhuma menina havia apresentado menarca antes do diagnóstico.

A maioria dos pacientes apresentava IMC normal, tanto ao diagnóstico quanto na última avaliação, conforme ilustrado na figura 1.

A mediana do escore Z de estatura ao diagnóstico, avaliada em 37 pacientes, foi de -0,01, maior do que o alvo familiar (-0,31) ($p < 0,001$). Observou-se diminuição do escore Z de estatura na evolução do diabetes (ao diagnóstico -0,01 vs. atual -0,23), com nível de significância limítrofe ($p = 0,09$). Ao comparar a mediana do escore Z de estatura atual com o alvo familiar, em 36 pacientes (-0,23 vs. -0,31), não se observou diferença significativa ($p = 0,32$) (figura 2).

A maioria dos pacientes (58,5%) apresentava idade óssea compatível com a idade cronológica. Quando separados por sexo, conforme demonstrado na figura 3, observou-se nas meninas maior frequência de avanço na idade óssea comparando-se com os meninos (34,6% vs 6,7%), embora com nível de significância limítrofe ($p = 0,10$).

Em 32 pacientes, foi possível calcular a previsão de estatura final e comparar com o alvo familiar. Verificou-se que 20 pacientes (62%) apresentavam previsão de estatura dentro do alvo familiar. Não se observou associação entre o escore Z da estatura final prevista com o controle glicêmico (HbA1c).

O IGF-I foi avaliado em 37 pacientes. Destes, 26 apresentavam valores de IGF-I abaixo da média. Quando comparamos a mediana do escore Z de estatura destes com os que apresentavam IGF-I acima da média, não se observou diferença significativa (-0,17 vs. 0,16). Também não foi evidenciada relação do IGF-I com a HbA1c.

IV. DISCUSSÃO

A avaliação do crescimento e do desenvolvimento puberal é importante no acompanhamento clínico de doenças crônicas, como o DM1. No entanto, encontramos resultados conflitantes sobre este assunto na literatura.

Neste estudo, a mediana da idade de início do DM1 foi 5,7 anos, diferente do que é relatado por outros autores, que referem a faixa etária de maior incidência entre os 8 e 10 anos (5,13,14). Porém, existem estudos mostrando que o DM1 apresenta um pico bimodal de incidência, sendo o primeiro pico no período pré-escolar (entre os 4 e 6 anos), época em que ocorre maior número de infecções virais, e o segundo pico na adolescência, quando ocorre maior secreção do hormônio de crescimento e esteróides sexuais (antagonistas da insulina) e maior requerimento de insulina (15).

Com relação ao tipo de insulina, a maioria dos pacientes deste estudo utilizava análogo de insulina (63%) e a dose diária (U/kg/dia) foi semelhante entre os pacientes pré-púberes e púberes. Dados semelhantes em relação à dose de insulina foram encontrados por *Chiarelli et al.* (16), numa avaliação de 30 pacientes. *Elamin et al.* (17) encontraram diferença estatística nas doses diárias utilizadas entre pacientes púberes e pré-púberes, provavelmente por estudar um número maior de pacientes, já que na puberdade ocorre aumento na produção do hormônio de crescimento (GH), e aumento da resistência insulínica.

O controle glicêmico foi inadequado ($HbA1c > 7,5\%$) em 83% dos pacientes, com uma média de $HbA1c$ de $9,6 \pm 1,9\%$. Este achado é verificado em outros estudos (18,19,20). Fagulha et al. observaram controle glicêmico inadequado em 88% dos pacientes ($n=597$) (19); dados semelhantes também foram visto por Oliveira et al., com controle inadequado em 97% dos 34 pacientes avaliados (18). O Grupo de Estudo Hvidore envolvendo 22 Departamentos de Pediatria de 18 países da Europa, Japão e América do Norte, que incluiu 2873 diabéticos tipo1 de 1 aos 18 anos de idade, mostrou que a média de $HbA1c$ era $8,3 \pm 1,3\%$ nas crianças com menos de 11 anos de idade, e de $8,9 \pm 1,8\%$ naqueles entre os 12 e 18 anos de idade (21).

O escore Z de estatura do grupo estudado foi maior que o alvo familiar ao diagnóstico, com tendência de diminuição na evolução da doença. Entretanto a maioria dos pacientes apresentou previsão de estatura final dentro do alvo familiar. Dados da literatura mostram que ao diagnóstico as crianças com DM1 são mais altas que o alvo familiar e/ou população geral, e uma das hipóteses para este achado, seria a hiperinsulinemia na fase pré-diabética, quando se inicia a destruição das células β , levando a uma

aceleração do crescimento (aumento dos fatores de crescimento); e uma diminuição subsequente da altura em escore Z que refletiria a redução do excesso dos fatores de crescimento (13,14). A diminuição do escore Z de estatura na evolução da doença, se deve, provavelmente, à desaceleração da velocidade de crescimento dos pacientes logo após o diagnóstico, que continua ao longo da puberdade até a altura final, com redução significativa do estirão (1,14,17). Entretanto, verifica-se que a estatura final não é prejudicada, e não apresenta relação com o controle glicêmico, com a maioria dos pacientes alcançando estatura final dentro do alvo familiar (1,17,18).

Valor do IGF-1 abaixo da média foi encontrado em 70% dos pacientes deste estudo, mas não se observou relação com a HbA1c. Entretanto, *Van Sickle et al.* (22) demonstraram em seu estudo uma relação inversa entre a HbA1c e o IGF-1, isto é, quanto pior o controle glicêmico (maior HbA1c), menor o valor do IGF-1.

Embora a idade de início da puberdade nas crianças com DM1 não seja diferente daquela de indivíduos não diabéticos (23), os pacientes com DM1 tendem a apresentar um atraso em relação à população geral, que está relacionado com o controle glicêmico e o IMC (24,25). Neste estudo, observou-se que a puberdade iniciou em idade normal. Contudo, verifica-se que as meninas com mais tempo de doença tiveram uma tendência de apresentar menarca mais tarde do que o observado na população geral (23). O atraso na menarca pode ser explicado pelo período de perda de peso e de estresse psicológico da época do diagnóstico do DM1 ou pela presença de anticorpos para células do ovário que podem estar presentes, prejudicando a função ovariana (24,26).

O crescimento e desenvolvimento puberal normais são metas importantes no tratamento das crianças e adolescentes com DM1. Apesar de não se observar correlação negativa com a estatura e o início da puberdade neste estudo, é indiscutível que o estreito controle glicêmico previne as complicações microvasculares, colaborando para a diminuição da morbi-mortalidade do DM1. Portanto, a educação em diabetes com estes objetivos e o atendimento por uma equipe multidisciplinar são indispensáveis no tratamento desses pacientes.

CONCLUSÕES

A estatura atual e a previsão de estatura final foram normais e não diferentes do alvo familiar na maior parte dos pacientes avaliados. O início da puberdade também foi normal, porém observou-se uma

tendência de atraso na menarca nas meninas com maior tempo de doença. A maturação óssea foi normal na maior parte dos pacientes, com tendência de avanço da idade óssea nas meninas. Apesar do controle glicêmico não satisfatório ($HbA1c > 7,5$) na maior parte dos pacientes deste estudo, não se observou correlação negativa com a estatura e o início da puberdade.

E. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à equipe multidisciplinar do ambulatório de diabetes mellitus tipo 1 da Unidade de Endocrinologia Pediátrica pelo auxílio no atendimento dos pacientes que permitiu a realização deste estudo. Aos pacientes e seus familiares pela colaboração.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter conflito de interesses pertinentes a este artigo.

(F) REFERÊNCIAS

1. Meira SO, Morcillo AM, Lemos-Marini SHV, Paulino MFVM, Minicucci WJ, Guerra-Júnior G. Crescimento Puberal e Altura Final em 40 Pacientes com *Diabetes Mellitus* Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(3):396-402.
2. Kendra V, Dana D. The changing epimiology of the type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;27:3-13.
3. Diabetes Control and Complications Trial Resarch Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatrics.* 1994;125(2):177-88.
4. Jarosz-Chobot P, et al. Rapid increase in the incidence of diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia.* 2011;54:508-515.
5. Rodrigues TMB, Silva IN. Estatura Final de Pacientes com *Diabetes mellitus* Mellitus do Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(1):108-14.
6. Maia FFR, Araujo LR. Síndrome de Mauriac: forma rara do diabetes mellitus tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2002;46(3):310-15.
7. WHO AnthroPlus. Disponível em <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>. Acesso em: 05 de junho de 2011.
8. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51:170-179.
9. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2009;10(Suppl.12):3-12.
10. ISPAD – Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Disponível em <http://www.ispad.org/FileCenter.html?CategoryID=5>. Acesso em 10 abril de 2011.

11. Elmlinger MW, Kühnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(6):654-664.
12. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal developmental of the hand and wrist. California: Stanford University Press, 1959.
13. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, et al. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child.* 2003;88:151-154.
14. Demir K, Altincik A, Abaci A, Büyükgebiz A, Böber E. Growth of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Ped Endo.* 2010;2(2):72-77.
15. Zanchet ACB, Frey MG, Sandrini R. Diabete Melito na Infância e Adolescência. In: Lopez FA, Júnior DC. *Tratado de Pediatria – Sociedade Brasileira de Pediatria.* 1ed. São Paulo: Manole; 2007. p.722-730.
16. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *European Journal of Endocrinology.* 2004;151:U109–U117.
17. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2006;20:252– 256.
18. Oliveira RAG, Ferreira BP, Palhares HMC, Silva AP, Borges MF. Avaliação da estatura final atingida por pacientes com diabetes melito tipo 1 acompanhado em serviço terciário. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(4):369-374.
19. Fagulha, et al. Glycemic control and treatments in type 1 diabetes in childhood and adolescence in Portugal. *Acta Med Port.*, 2004;17(2):173-9.
20. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alesio DJ. The Association of Increased Total Glycosylated Hemoglobin Levels with Delayed Age at Menarche in Young Women with Type 1 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:6466-6471.

21. Mortensen HB, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescent in 18 countries. *Diabetic Medicine*, 1998;15:752-759.
22. Van Sickle BJ, Simmons J, Hall R, Raines M, Ness K, Spagnoli A. Increased circulating IL-8 is associated with reduced IGF-1 and related to poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Cytokine*. 2009;48:290-294.
23. Castilho SD, Saito MI, Barros Filho AA. Crescimento pós-menarca em uma coorte de meninas brasileiras. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(6):971-977.
24. Rohrer T, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157:647–653.
25. Codner E, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2004;5:182-189.
26. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011; 9:61.

(G) TABELAS

Tabela 1: Idade cronológica (em anos decimais) atual, ao diagnóstico e do início da puberdade e tempo de doença dos pacientes (mediana, mínimo e máximo).

| | Mediana | Varição | n |
|--|----------------|----------------|----------|
| Idade atual (anos) | 11,1 | 4,9 - 15,7 | 41 |
| Idade ao diagnóstico (anos) | 5,7 | 0,6 - 11,8 | 41 |
| Tempo de diabetes (anos) | 5,2 | 2,0 - 11,7 | 41 |
| Início da puberdade os meninos (anos) | 11,0 | 9,0 - 11,8 | 7 |
| Início da puberdade nas meninas (anos) | 9,5 | 8,0 - 11,6 | 14 |
| Idade da menarca (anos) | 12,3 | 10,8 - 14,4 | 9 |

(H/I) FIGURAS E LEGENDAS

Figura 1: IMC dos pacientes ao diagnóstico e na avaliação atual.

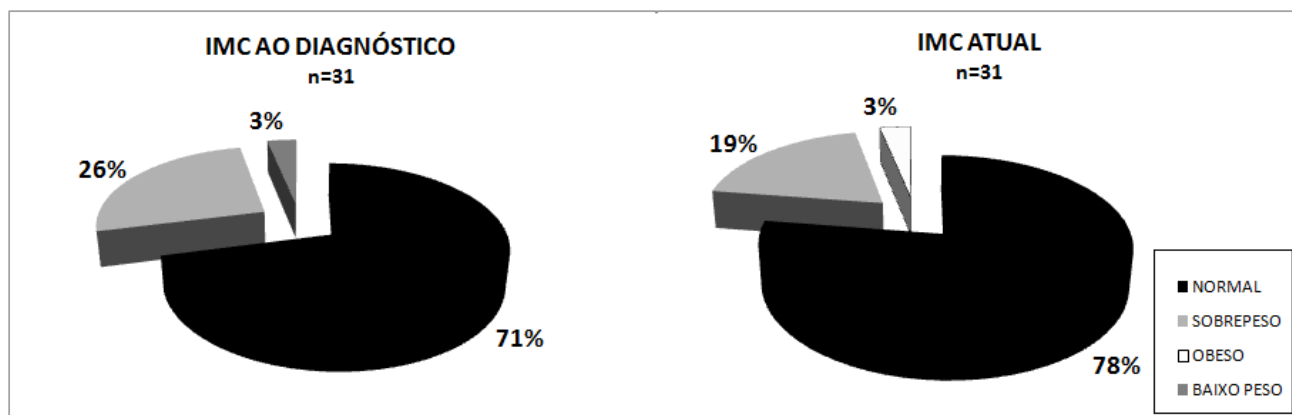


Figura 2: Mediana do escore Z de estatura dos pacientes ao diagnóstico, na avaliação atual e do escore Z da estatura alvo familiar.

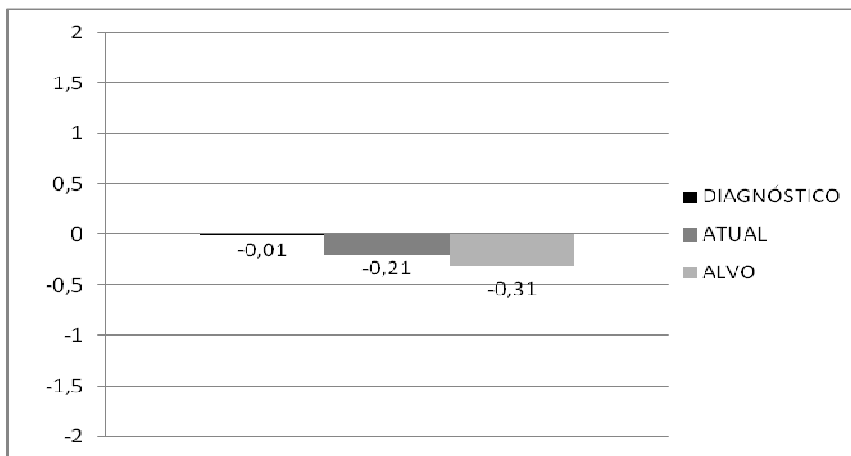


Figura 3: Idade óssea dos pacientes.

