

CAROLINA BRAGIOLA BERCHIERI

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E  
OS FATORES A ELA ASSOCIADOS EM INDIVÍDUOS  
ADULTOS COM *DIABETES MELLITUS***

Dissertação apresentada para o Curso de Pós-Graduação Fisiopatologia em Clínica Médica – área de conhecimento “Ciências da Saúde” para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Profª Drª Walkyria de Paula Pimenta

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
*BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus*

Berchieri, Carolina Bragiola.

Avaliação da densidade mineral óssea e os fatores a ela associados em indivíduos adultos com Diabetes Mellitus / Carolina Bragiola Berchieri. – Botucatu : [s.n.], 2008

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2008.

Orientadora: Walkyria de Paula Pimenta

Assunto CAPES: 40101002

1. Diabetes Mellitus    2. Densidade óssea — Avaliação

CDD 616.462

Palavras-chave: Diabetes; Densidade mineral óssea; Perda de massa óssea

## *Dedicatória*

*À Dra Walkyria, por sua dedicação e seu apoio, sem a qual este trabalho não teria sido possível. Agradeço por ter aceitado o convite de ser minha orientadora, e nesses últimos dois anos de convívio ter me ensinado o real valor de respeito, admiração e amizade. Obrigada por ter acreditado em mim, à senhora, todo meu respeito e gratidão.*

*Aos meus pais, Angelo e Teresa, que tanto respeito e amo muito. Agradeço por todo apoio e carinho que sempre me deram, pelo exemplo que sempre foram, pelo amparo, e por proporcionarem a mim a possibilidade de estudar, graduar e correr atrás do meu sonho. Devo a vocês não só meu respeito, mas meu carinho, minha admiração e gratidão. Obrigada por tudo, sem vocês eu nada seria.*

*As minhas irmãs, Camila e Natalia, sem as quais minha vida não seria completa. Acredito que não tenham idéia do quanto são importantes para mim. Amo vocês, Tata e Preta.*

*Ao meu noivo, Fernando, obrigada pela paciência, tolerância e colaboração nos dias de dificuldades, irritação, desânimo e sensação de incapacidade. Não apenas nesses dias, mas todos os dias, pelo apoio e carinho que você me proporciona e pela alegria que trouxe para minha vida. Amo muito você e me sinto abençoada por poder compartilhar desse sonho contigo.*

*À Maria Luiza, uma pessoa tão maravilhosa! Um anjo colocado no meu caminho durante este percurso e que tanto me ajudou. Obrigada por toda sua colaboração, pelos e-mails, telefonemas e toda ajuda que você me deu!*

---

## *Agradecimentos*

*À Deus, que me presenteou com uma família maravilhosa, me proporcionou saúde para seguir em busca dos meus objetivos, e colocou no meu caminho diversos anjos para segurarem minha mão por todas as vezes que estremei.*

*Ao professor Carlos Roberto Padovani por toda sua ajuda e auxílio nas análises estatísticas. Obrigada ao professor por tanto me ensinar e ao amigo por me receber em diversos momentos com minhas dúvidas e perguntas, sempre tão atencioso!*

*A Dra Weide pela colaboração nos laudos das densitometrias ósseas. Obrigada por sua atenção e dedicação em me auxiliar!*

*À Dra Glaucia por todo apoio dado durante este percurso. Obrigada pela paciência e por tanto me ensinar sobre cálcio, ossos e densitometria!!! Além desses ensinamentos, pude conhecer a pessoa maravilhosa e humana que é! Aprendi muito.*

*À equipe da endócrino, médicos, residentes e estagiários, obrigada pela cooperação e pelo apoio.*

*A todas aquelas pessoas que aceitaram participar do trabalho, e assim colaboraram para formar os grupos avaliados. Agradeço ao seu tempo e disponibilidade para comigo.*

*Aos funcionários dos laboratórios, setor de raio-x, blocos e enfermarias por sua colaboração.*

---

*A todos meus amigos e familiares pelo apoio e incentivo.*

*A Giselli, minha irmã de coração, agradeço pela amizade e apoio. Distante, mas sempre tão presente!*

*À Fundunesp pelo apoio financeiro.*

*...Cada um de nós compõe a sua historia,  
cada ser em si carrega o dom de ser capaz e de  
ser feliz...*

---

## Índice

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Resumo.....                                                 | 08 |
| Summary .....                                               | 10 |
| 1. Introdução.....                                          | 12 |
| 1.1. Tecido ósseo.....                                      | 13 |
| 1.2. Taxa de formação/reabsorção óssea e sua regulação..... | 14 |
| 1.3. Reguladores do metabolismo ósseo.....                  | 16 |
| 1.4. Métodos de avaliação do tecido ósseo.....              | 17 |
| 1.5. Osteoporose.....                                       | 19 |
| 1.6. Diabetes mellitus (DM) e tecido ósseo.....             | 22 |
| 2. Objetivos.....                                           | 27 |
| 3. Indivíduos e Métodos.....                                | 29 |
| 3.1. População.....                                         | 30 |
| 3.2 Seleção dos indivíduos .....                            | 30 |
| 3.3 Avaliação antropométrica e alimentar.....               | 32 |
| 3.4 Métodos .....                                           | 33 |
| 3.5 Análise estatística .....                               | 34 |
| 4. Resultados.....                                          | 36 |
| 4.1. Descrição dos grupos .....                             | 37 |
| 4.2. Comparação entre os grupos .....                       | 43 |
| 4.3. Limitações do estudo.....                              | 45 |
| 5. Discussão .....                                          | 46 |
| 5.1. Descrição dos grupos DM 1 e DM 2.....                  | 47 |
| 5.2. Comparação entre os grupos.....                        | 48 |
| 6. Conclusões .....                                         | 53 |
| 7. Referências .....                                        | 55 |
| Anexos.....                                                 | 61 |
| 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....            | 62 |
| 2. Termo de consentimento – grupo dos diabéticos.....       | 63 |
| 3. Termo de consentimento – grupo controle .....            | 64 |
| 4. Protocolo – grupo dos diabéticos .....                   | 65 |
| 5. Protocolo – grupo controle .....                         | 69 |
| 6. Grau de Instrução dos grupos.....                        | 73 |
| 7. Alimentos de maior consumo diário por grupo.....         | 74 |
| 8. Alimentos de maior consumo semanal por grupo.....        | 75 |

---

## Resumo

**Introdução:** O esqueleto é um dos maiores sistemas do corpo humano e é responsável pela manutenção da estrutura corporal e pelo armazenamento de minerais e proteínas, sendo a massa óssea determinada pela formação e reabsorção óssea. A osteoporose é um distúrbio osteometabólico crônico, multifatorial, relacionado à perda progressiva de massa óssea, geralmente de progressão assintomática até a ocorrência de fraturas. Caracteriza-se pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura óssea, que leva a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas. As principais manifestações clínicas são as fraturas, sendo mais freqüentes as de vértebras, fêmur e antebraço. Desde 1949, quando Albright e Reifeinstein relataram a ocorrência de osteoporose em pacientes com diabetes (DM) de longa duração e mal-controlados, vários outros trabalhos foram publicados sobre o assunto, permanecendo não estabelecido o papel do DM como um fator de risco para osteoporose e fraturas ósseas. **Objetivos:** Avaliar a DMO e os possíveis fatores envolvidos em sua manutenção e formação, em adultos jovens com DM 1 e DM 2, comparando-os a um grupo controle homogêneo quanto à idade, gênero e índice de massa corpórea (IMC).

**Indivíduos e Métodos:** Constituíram-se 2 grupos, sendo o primeiro de indivíduos com diabetes, subdividido em 25 indivíduos DM 1 e 25 indivíduos DM 2. O segundo grupo foi determinado como controle, composto por 18 indivíduos, os quais não apresentavam DM ou outras doenças que pudessem interferir no metabolismo ósseo e cuja faixa etária, gênero e IMC foram semelhantes aos diabéticos, compondo assim um grupo homogêneo. Os critérios de inclusão para os DM foram: idade entre 20 e 50 anos, tempo de diagnóstico do DM  $\geq 5$  anos, estar em acompanhamento ambulatorial, sem complicações avançadas do DM, não fazendo uso de medicamentos ou apresentando doenças que pudessem interferir no metabolismo ósseo, e as mulheres não gestantes e não menopausadas. Foi elaborado um protocolo para o grupo DM no qual se incluíram dados clínicos; a média dos valores dos exames de rotina dos últimos 2 anos como os referentes ao controle glicêmico e ao perfil do cálcio; DMO de coluna lombar e colo de fêmur; estilo de vida e sedentarismo; tabagismo e avaliação nutricional para verificar a ingestão de cálcio por meio de um recordatório de 24 horas e por freqüência alimentar. Para o grupo controle foi elaborado protocolo semelhante e este, o qual continha um questionário amplo para informação sobre dados clínicos,

---



ingestão de cálcio e de hábitos de vida. Foram também solicitados exames de glicemia de jejum, parâmetros de metabolismo do cálcio, DMO de coluna lombar e de colo de fêmur e raio-x de tórax e de quadril, como rotineiramente realizado no acompanhamento evolutivo dos pacientes DM. Para análise estatística foram utilizados o teste t de Student, teste não paramétrico de Mann-Whitney, análise de Goodman e técnica de análise de variância com teste de comparações múltiplas de Tukey. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** O consumo de cálcio diferiu entre os grupos, sendo a ingestão do grupo DM 2 (529 mg/dia) bastante inferior à dos outros dois grupos (821 mg/dia nos DM 1 e 676,5 mg/dia no controle). O grupo que mais se aproximou do recomendado pelas Dietary Recommended Intake (DRIs) foi o DM 1. O grupo controle apresentou consumo inferior, porém não diferente estatisticamente dos grupos de DM. Quanto à DMO, o grupo DM 1 diferiu dos demais grupos, apresentando os menores valores em gramas de osso por cm<sup>2</sup>, tanto em coluna lombar como em colo de fêmur, e também a maior porcentagem de alterações nas DOs (16%), enquanto os grupos DM 2 (8%) e controle foram semelhantes. Os participantes com DM 2 tiveram significativamente idade mais avançada, IMC mais elevado (obesidade) e maior prática de exercícios que os dos outros dois grupos. **Conclusão:** A perda de massa óssea ocorreu com maior frequência e mais acentuada nos indivíduos DM 1 do que nos DM 2. No grupo DM 1 devem ter contribuído para massa óssea diminuída fatores intrínsecos do DM, controle inadequado da glicemia, elevada frequência de tabagismo e sedentarismo. No grupo DM 2 são sugestivos de proteção contra a perda de massa óssea os fatores como obesidade, uso de insulina para o controle glicêmico e a prática de exercícios. Todavia, o risco de fraturas pode estar aumentado pela má qualidade óssea. Recomenda-se que todos indivíduos com DM sejam acompanhados também em relação ao metabolismo ósseo, incentivando-os ao controle glicêmico, ingestão adequada de cálcio e hábitos de vida saudáveis.

---

## Summary

**Introduction:** The skeleton is one of the largest systems in the human body and it is responsible for the maintenance of the body structure and also the storage of minerals and proteins. The bone mass is determined by the bone formation and reabsorption. Osteoporosis is a osteometabolic chronic multifactor disturb, related to progressive loss of bone mass, usually of asymptomatic progression until the occurrence of fractures. It is characterized by the decrease of the bone mineral density (BMD), with deterioration of the bone microarchitecture, which leads to a raise of the bone fragility and the risk of fractures. The main clinical manifestations are the fractures, more commonly on lumbar spine, femoral neck and forearm. Since 1949 when Albright & Reifeinstein described the occurrence of osteoporosis on long-term diabetic patients with poor metabolic control, many other studies were developed in this issue, remaining not well established the role of diabetes (DM) as a risk factor for osteoporosis and bone fractures. **Objective:** Assess the BMD and the possible factors involved in its maintenance and formation, in young type 1 and 2 diabetic adults, comparing them to a control group, alike on age, gender and body mass index (BMI). **Methods:** Two groups were established, the first one with type 1 (DM 1) and type 2 (DM 2) diabetic patients (25 individuals each) and the second one the control group, with 18 individuals without DM or any other disease which could affect bone metabolism. Age, gender and BMI were in parallel with the diabetic group characteristics, establishing a homogeneous group. Inclusion criteria for diabetic patients were: age between 20 and 50 years, diagnosis time  $\geq 5$  years, in actual clinical follow up, without further complications due to diabetes, not in use of drugs or having any disease which could interfere on bone metabolism, and non-pregnant or menopause women. A protocol was developed to the diabetic group in which was included personal information, mean values of the last 2 years laboratorial tests relative to glycemic and calcium metabolic control, BMD of the spine and femoral neck, life style and exercise, cigarette consumption and nutritional evaluation for knowledge on calcium intake through a 24 hour inquiry and food frequency questionnaire. For the control group we established a protocol alike the first one, with a large questionnaire with information on clinical data, calcium consumption and life style. Also were requested laboratorial tests such as fasting plasma glucose, calcium metabolism, BMD on femoral neck and lumbar spine and hip and spine x-rays, as regularly done in diabetic patients clinical follow ups. **Results:**

---

Calcium intake differed amongst groups, DM 2 consumption was much inferior (529 mg/day) than the other groups (821 mg/day on DM 1 and 677 mg/day on control group). The group that was the closest to the Dietary Recommended Intake (DRI) recommendation was DM 1. As for the BMD, DM 1 group differed from the others as it had the lowest results for grams of bone by cm<sup>2</sup>, both in lumbar spine and femoral neck, and also the higher percentage of alteration on the densitometries (16%), whilst groups DM 2 and control (8%) were similar with no significant difference. The DM 2 patients had advanced age, higher BMI (obese) and a larger prevalence of exercises than the others. **Conclusion:** As evaluated on this study, we can observe that the loss on bone mass occurs more frequently and is more outstanding in type 1 diabetic patients than in type 2. On DM 1 group some factors might have contributed to reduce bone mass, such as intrinsic components of type 1 DM, inadequate control of the plasma glucose, high cigarette consumption and sedentariness. On DM 2 group some factors suggest to play a protection role, such as obesity, insulin use for glycemic control and exercising. However, the risk of fractures may be increased by poor bone quality. We suggest that all diabetic patients receive regular follow up also regarding bone metabolism, and are encouraged to an efficient glycemic control, calcium intake and a healthy life style.

---

## *1. Introdução*

---

### 1.1. Tecido ósseo

O esqueleto é um dos maiores sistemas do corpo humano e consiste principalmente de matriz mineralizada e de células, exercendo duas funções: manutenção da estrutura corporal e armazenamento de minerais e proteínas (Lorenzo *et al*, 2008).

O crescimento dos ossos longos e das vértebras envolve a formação óssea endocondral (osso denso encontrado na diáfise dos ossos longos, abrangendo 80% da massa esquelética, determinando seu formato e fornecendo muito de sua força), e compreende osso cortical e trabecular, respectivamente. Em adultos, o osso trabecular é mais abundante nas extremidades dos ossos longos e nos corpos vertebrais (Lorenzo *et al*, 2008).

A matriz óssea consiste em 90% de fibras de colágeno tipo I, dispostas em camadas com várias orientações, conferindo-lhe resistência. Os 10% restantes compreendem proteínas não-colágeno, como fibronectina, osteocalcina e glicoproteínas (osteopontina, entre outras). As proteínas não-colágeno são com frequência altamente fosforiladas, o que as capacita para ligar cálcio, podendo assim regular a mineralização. A matriz é também depósito de fatores de crescimento e de suas proteínas ligadoras. O mineral ósseo é composto de pequenos cristais de hidroxiapatita, que contêm carbonato, magnésio, sódio e potássio. A mineralização da matriz requer cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Este processo está prejudicado na deficiência de vitamina D e na hipofosfatasia (Lorenzo *et al*, 2008).

#### Células ósseas: osteoblastos e osteoclastos

Os osteoblastos originam-se de células-mãe mesenquimais e transformam-se em células maduras, denominadas osteócitos. Eles têm a infra-estrutura própria das células secretoras de proteínas, e produzem colágeno tipo I, proteínas não-colágeno (das quais a osteocalcina é produto específico destas células), e fosfatase alcalina. Os osteoblastos maduros têm capacidade limitada temporária de produzir a matriz óssea, são mergulhados na matriz como osteócitos e sofrem apoptose, ou se transformam em células achatadas que revestem a matriz óssea. A formação óssea é mantida pela chegada de novas populações de osteoblastos à superfície óssea, que além de seu papel na formação óssea, iniciam também o processo de reabsorção,

---

interagindo com as células hematopoiéticas, que formam os osteoclastos ou produzem fatores locais que podem influenciar a reabsorção, incluindo citocinas, prostaglandinas, fatores de crescimento, enzimas e hormônios. Além disso, podem influenciar no desenvolvimento e na manutenção da medula por meio da secreção de fatores de crescimento e de citocinas, que agem nas células hematopoiéticas (Lorenzo *et al*, 2008).

Os osteoclastos derivam de células-mãe hematopoiéticas sob a influência de osteoblastos,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , prostaglandinas, citocinas: interleucinas 1 e 6 (IL-1e IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e de possível fator trófico produzido pelos osteoblastos. Os osteoclastos têm vida de duração limitada. Hormônios que aumentam a reabsorção óssea podem retardar a apoptose, e inibidores da reabsorção podem acelerá-la. Os mecanismos que limitam a extensão da reabsorção osteoclástica não são completamente compreendidos e podem envolver inibição pelos íons cálcio, que se acumulam sob a superfície de reabsorção dos osteoclastos, ou por fatores inibitórios locais, como o *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), que são liberados e ativados durante a reabsorção. O osteoclasto maduro é uma célula específica e altamente especializada e contém de 10 a 20 núcleos. Seu tamanho amplo é provavelmente essencial para sua função reabsortiva, que depende de sua habilidade de isolar uma região da superfície óssea do fluido extracelular e produzir um ambiente local que possa dissolver o mineral ósseo e degradar a matriz. Possuem também toda estrutura necessária para a atividade de reabsorção óssea (Lorenzo *et al*, 2008).

## **1.2. Taxa de formação/reabsorção óssea e sua regulação**

A massa óssea é determinada por dois processos, sendo estes formação óssea sob ação dos osteoblastos e reabsorção óssea sob atividade dos osteoclastos, que na vida adulta normalmente estão em equilíbrio, denominado remodelação (Meier *et al*, 2005; Lorenzo *et al*, 2008). Este processo produz estruturas em placa na superfície trabecular e estruturas cilíndricas no osso cortical, denominadas unidades básicas multicelulares ou estruturais.

---

O ciclo de remodelação nestas unidades pode ser dividido em 4 fases: ativação, reabsorção, reversa e formação. A ativação dos osteoclastos é comumente iniciada por uma interação de precursores hematopoiéticos com células da linhagem osteoblástica, mas pode também ser iniciada por células inflamatórias, particularmente células T. Uma vez formados os osteoclastos, há uma fase de reabsorção de limitada duração que é seguida por uma breve fase reversa, durante a qual a superfície óssea é coberta por células mononucleares. A fase de formação é então iniciada, possivelmente por fatores produzidos pelos osteoclastos ou células reversas, ou então liberados na matriz óssea. Esta fase é bem mais longa que as 3 primeiras e envolve a produção de matriz por ondas progressivas de osteoblastos. Estes então se tornam células achatadas de revestimento, que são embebidas no osso como osteócitos, ou caminham para apoptose (Raisz, 2005; Lorenzo *et al*, 2008).

A remodelação pode ser ativada por ambos os fatores - sistêmicos e locais - e provavelmente participa de várias funções fisiológicas, como melhoramento da força do esqueleto à mudanças de força mecânica e reparar microfraturas, particularmente do osso cortical (Meier *et al*, 2005; Lorenzo *et al*, 2008). O processo de remodelação óssea ocorre após ter sido atingido o pico de massa óssea e perdura até a menopausa e/ou envelhecimento (Lorenzo *et al*, 2008). No ciclo da vida observa-se desequilíbrio entre os processos de formação e reabsorção óssea nas fases de crescimento somático, menopausa e envelhecimento. Este desequilíbrio também ocorre em doenças ósseas metabólicas, em estado de aumentada ou diminuída mobilidade e em algumas intervenções terapêuticas (Meier *et al*, 2005).

Para ambos os gêneros há aumento da taxa de formação/reabsorção óssea no período de um a três anos de idade, seguido por diminuição na infância e aumento máximo durante o crescimento puberal. Uma vez que o crescimento somático tenha se completado e o pico de massa óssea atingido, inicia-se a fase de equilíbrio entre os dois processos, nos quais a remodelação é diminuída. Nas mulheres esta fase é observada entre os 30 e 45 anos de idade, e nos homens entre os 30 e 60 anos. Posteriormente, ocorre aumento da taxa de formação/reabsorção óssea, e exceto no período de remodelação, há desequilíbrio entre os dois processos (Meier *et al*, 2005). Na fase pós-menopausa/envelhecimento e em situações adversas ao esqueleto, a quantidade de massa óssea num determinado momento resultará do pico de massa óssea antes atingido e da velocidade da perda óssea prévia e vigente.

---

O pico de massa óssea alcançado é muito importante contra a osteopenia ou osteoporose futuras. Os principais fatores associados a ele são: genética, sendo responsável por 60 a 80% (como exemplos: gene do receptor da vitamina D [VDR] e gene (COL 1A1) do colágeno tipo I) (Hampson *et al*, 1998); peso corporal, no qual a massa magra (músculos, principalmente) e também a massa gorda (tecido adiposo) são os principais fatores; estrógeno; raça; exercício físico; hábitos alimentares (consumo de cálcio, fósforo e proteínas); medicamentos e doenças intercorrentes (Brandão e Vieira, 1999).

### 1.3. Reguladores do metabolismo ósseo

Os principais reguladores do metabolismo ósseo são:

- Paratormônio (PTH) – Age no osso estimulando a reabsorção óssea por meio da ativação inicial dos osteoblastos. Todavia, a administração intermitente de PTH pode estimular a formação óssea (uma forma de tratamento da osteoporose).
  - 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D – Necessária para a absorção intestinal de cálcio e fósforo, e então para a mineralização da matriz óssea.
  - Calcitonina – Inibe a reabsorção óssea por ação direta nos osteoclastos, mas parece ter pouca participação na regulação do metabolismo ósseo em adultos.
  - Hormônio do crescimento (GH) – Por meio do *insulin-like growth factor* (IGF – 1) aumenta a taxa de remodelação óssea, favorecendo o aumento da massa óssea.
  - Glicocorticóides – Aumentam a reabsorção óssea indiretamente por diminuírem a absorção intestinal de cálcio, causando hiperparatireoidismo secundário. Inibem a formação óssea diminuindo a replicação e diferenciação dos osteoblastos e a síntese de IGF-1.
-



- Hormônios tireoidianos – Têm papel crítico na maturação do esqueleto, aumentando a resposta do tecido ósseo ao GH e a taxa de reabsorção/formação óssea.
- Insulina - Estimula a formação óssea pelos osteoblastos.
- Hormônios gonadais – Estrógenos e andrógenos são críticos para o desenvolvimento e manutenção do esqueleto e também para o estirão do crescimento da puberdade, e o estrógeno é necessário para o fechamento das epífises. As células ósseas contêm receptores para ambos os hormônios gonadais, sendo os receptores para estrógeno  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) os mediadores primários das ações estrogênicas no esqueleto. Os estrógenos atingem o tecido ósseo por duas vias, sendo a primeira a circulação e a segunda a aromatização local da testosterona. Estrógenos e andrógenos estimulam a formação óssea, e os estrógenos bloqueiam a reabsorção óssea, desempenhando papel central no tecido ósseo. Os efeitos dos estrógenos podem ser mediados por citocinas (IL – 1 e TNF–  $\alpha$ ) produzidas pelas células T, por fatores de crescimento, por supressão das espécies reativas de oxigênio (ROS), por alterar a produção pelos osteoblastos do *receptor activator of NF-  $\kappa$ B ligand* (RANKL) ou da osteoprotegerina (OPG) (Lorenzo *et al*, 2008; Raisz, 2005; Meier *et al*, 2005).
- Reguladores locais – Têm função crítica na reparação de danos ao esqueleto e na resposta a forças mecânicas. Os principais são: citocinas (IL – 1, IL – 6 e TNF–  $\alpha$ ), prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, prostaciclina e leucotrieno B<sub>4</sub>) e fatores de crescimento (IGF- 1, TGF-  $\beta$  e *fibroblast growth factor* - FGF) (Lorenzo *et al*, 2008).

#### 1.4. Métodos de avaliação do tecido ósseo

##### *Densitometria óssea (DO)*

A DO é o procedimento frequentemente utilizado por meio do *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA), por fornecer resultados acurados e reproduzíveis com mínima exposição radiológica. Todavia, uma desvantagem é que, nos indivíduos mais

---

idosos as medidas ântero-posteriores da coluna lombar podem estar sujeitas a erros causados por calcificação aórtica e alterações de osteoartrite. Esta desvantagem, no entanto, pode ser contornada realizando-se densitometria de colo de fêmur ou de rádio, após detecção dos fatores interferentes por radiografia simples da região envolvida (Lorenzo *et al*, 2008).

Antes da introdução das medidas de densidade mineral óssea (DMO), o diagnóstico de osteoporose era feito somente quando ocorriam fraturas em grupos de pessoas específicas, como mulheres na pós-menopausa e homens idosos. Técnicas que permitem analisar a microarquitetura óssea estão sendo desenvolvidas, devendo melhorar ainda mais o diagnóstico.

Atualmente, a referência segundo a *International Society for Clinical Densitometry* – ISCD (ISCD, 2005) para o diagnóstico da osteoporose é:

- Os laudos densitométricos em mulheres pós-menopausadas e em homens com idade igual ou superior a 50 anos devem ser baseados no T-Score para classificação diagnóstica, sendo aplicável à classificação da OMS.

- Os laudos densitométricos em mulheres pré-menopausadas e em homens entre 20 e 50 anos devem utilizar Z-Score. Um Z-Score de -2,0, ou inferior, é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade” e um Z-Score acima de -2,0 deve ser classificado como “dentro dos limites esperados para a idade”. Banco de dados de referência para o Z-Score devem ser definidos para uma população específica sempre que referências adequadas existirem. Para o propósito do cálculo do Z-Score, a etnia definida pelo próprio paciente deve ser utilizada.

- Para diagnóstico em crianças e adolescentes (com idade inferior a 20 anos) o T-Score não deve ser utilizado, nem constar nos relatórios ou, mesmo, nos impressos de DXA, mas sim o Z-Score. O termo “osteoporose” não deve ser empregado em crianças e adolescentes, baseando-se, unicamente, no critério densitométrico. Terminologias como “baixa massa óssea para a idade cronológica” ou “abaixo da faixa esperada para a idade” podem ser utilizadas se o Z-Score for menor que -2 desvios-padrão (DP).

---

- *Marcadores de atividade óssea*

São indicativos de formação óssea: a fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e peptídeos pró-colágeno; de reabsorção óssea: os produtos da quebra do colágeno e hidroxiprolina (Viera *et al*, 1999; Lorenzo *et al*, 2008).

- *Metabolismo do cálcio*

Dosagens no sangue de cálcio, fósforo, PTH,  $1,25 (OH)_2$  vitamina D; dosagens urinárias de 24 horas de cálcio e fósforo (Vieira *et al*, 1999; Williams, 2008).

Embora a qualidade do osso seja componente importante para risco de fratura, não existem ainda métodos para mensurá-la.

## 1.5. Osteoporose

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico crônico, multifatorial, relacionado à perda progressiva de massa óssea, geralmente de progressão assintomática até a ocorrência de fraturas. Caracteriza-se pela diminuição da DMO, com deterioração da microarquitetura óssea, levando a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas. As principais manifestações clínicas são as fraturas, sendo mais freqüentes as de vértebras, fêmur e antebraço, nas quais as de fêmur apresentam maior morbi-mortalidade. Têm também grande importância para a sociedade brasileira, considerando-se o envelhecimento progressivo da população e as graves conseqüências físicas, financeiras e psicossociais para o indivíduo, a família e a comunidade (Consenso Brasileiro de Osteoporose, 2002).

A diminuição progressiva de massa óssea ocorre em velocidade variável, de paciente para paciente por influência de fatores étnicos, ambientais, sociais e culturais. Entre os fatores agravantes ou de risco, são considerados idade avançada; hipoestrogenismo (menopausa habitual e patológica); nuliparidade, sedentarismo ou imobilização prolongada; raça branca; massa muscular diminuída e história familiar. Evidências relativas de risco são atribuídas ao tabagismo; alcoolismo; cafeína em altas doses; baixa ingestão de cálcio; estresse emocional; doenças metabólicas como *diabetes mellitus* tipo 1; hipogonadismo; doenças crônicas como porfiria, talassemia, artrite reumatóide e espondilite anquilosante; condições que alterem a absorção

---

intestinal de cálcio nas primeiras porções do duodeno, como as síndromes de má-absorção, pancreatite crônica, gastrectomias, *bypass* jejuno ileal, hepatopatias crônicas e hipovitaminoses. O uso crônico de fármacos como corticosteróides, heparina, anticonvulsivantes, lítio, retinóides, tiroxina, methotrexate e tiazolidinedionas, também são considerados fatores que promovem a perda progressiva de massa óssea, sendo o efeito geralmente dose-dependente. Em contraposição, entre os fatores que levam a um menor risco de osteoporose destacam-se raça negra; maior massa muscular; programas educacionais baseados em suplementação de cálcio e micronutrientes durante a infância e adolescência; exercícios físicos adequados ao biotipo de cada indivíduo; multiparidade; aleitamento materno e vigilância clínica destinada a atenuar as condições mórbidas predisponentes ao aumento da velocidade de perda de massa óssea (Consenso Brasileiro de Osteoporose, 2002).

A dieta é um fator determinante, pois havendo deficiência no consumo alimentar, poderá haver diminuição de massa óssea, e uma dieta balanceada, em macro e micronutrientes e com valor calórico total adequado supre as necessidades fisiológicas do osso (Cuppari *et al*, 2002).

O papel atribuído à nutrição relaciona-se ao desenvolvimento de maior e melhor massa óssea possível durante o crescimento, e à proteção do esqueleto contra a perda de cálcio a longo prazo, com destaque para a vitamina D, que tem papel fundamental na formação de massa óssea (Mahan & Escott-Stump, 2002).

Também chamada de calciferol, a vitamina D é produzida no corpo pela ação fotossintética na pele da luz ultravioleta, além das fontes alimentares (Cuppari *et al*, 2002). Através de suas ações no intestino, rins, ossos e glândulas paratireóides, a vitamina D é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Além disso, receptores deste hormônio podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido atribuídas a ele.

Na célula muscular esquelética, a vitamina D atua através do mecanismo clássico de ligação a um receptor nuclear e também através da ligação a um receptor de membrana, realizando ações que envolvem o transporte de cálcio, a síntese protéica e a velocidade de contração muscular. Clinicamente, sua deficiência tem sido relacionada a um aumento da incidência de quedas, diminuição da força muscular e deterioração do equilíbrio, avaliada pela oscilação do corpo na postura ereta. Por outro

---

lado, tem sido demonstrado que a suplementação associada de cálcio e vitamina D em idosos deficientes contribui para melhoria destes aspectos da função neuromuscular (Pedrosa e Castro, 2005).

A baixa biodisponibilidade de cálcio a partir de alimentos selecionados pode afetar de modo adverso a absorção deste mineral. Um exemplo disso são vegetais de cor verde escura, que apesar do elevado teor de cálcio, este não está biodisponível devido ao alto teor de oxalato. Todavia, produtos lácteos e seus derivados têm cálcio em grande quantidade e de excelente biodisponibilidade, sendo a melhor e mais eficaz fonte de cálcio da dieta (Mahan & Escott-Stump, 2002). O consumo diário recomendado de cálcio para um adulto entre 20 e 50 anos de idade é de 1000 mg/dia. Para a faixa etária superior a 50 anos a recomendação para ingestão adequada (Adequate Intake - AI) é de 1200 mg/dia, considerando-se que com o aumento da idade verifica-se uma redução na absorção deste mineral (Recommended Dietary Allowances, 1989). É importante ressaltar também que, com o avançar da idade, a retenção óssea de cálcio se torna limitada. Quando necessário recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D, embora exposição mínima à luz solar seja suficiente para a produção de vitamina D. A AI de vitamina D é 5 µg/dia, e suas principais fontes alimentares são os óleos de fígado de peixe, e em menores quantidades e altamente variáveis em concentrações a manteiga, a nata, a gema de ovo e o fígado (Mahan & Escott-Stump; 2002).

A prevalência de osteoporose e incidência de fraturas variam de acordo com sexo e raça, na qual as mulheres brancas na pós-menopausa apresentam maior incidência de fraturas. Os principais estudos epidemiológicos em relação à osteoporose são de países onde existem políticas institucionais para o diagnóstico e controle da enfermidade, como os países escandinavos, a Suíça e os Estados Unidos. A maioria destes dados estão baseados na avaliação de fraturas, principalmente as de colo de fêmur, que geralmente exigem internação hospitalar. Em estudo realizado em Rochester, Minnesota – EUA, o risco estimado de fraturas osteoporóticas depois dos 50 anos foi cerca de 40% em mulheres e de 13% em homens (Consenso Brasileiro de Osteoporose, 2002; Raisz *et al*, 2005). De acordo com o Consenso Brasileiro de Osteoporose (2002), estudos realizados no Brasil, apresentaram resultados similares, especialmente com a população branca. Porém, considerando-se a grande miscigenação racial da população brasileira e a menor ocorrência de fraturas nos

---

indivíduos de raça negra, estes resultados podem não ser válidos para a nossa população em geral.

O desequilíbrio na remodelação óssea, caracterizado por menor resposta de formação à ativação aumentada da reabsorção óssea, é componente essencial da patogênese da osteoporose (Raisz *et al*, 2005). Este fato, juntamente com o aumento da frequência de quedas e com a diminuição da massa muscular são determinantes das fraturas ósseas.

A farmacoterapia tem sido direcionada, principalmente, para o combate da reabsorção óssea excessiva por meio da utilização de estrógeno ou moduladores do receptor estrogênico (raloxifeno) e bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato). Apenas recentemente o tratamento efetivo para aumentar a formação óssea tornou-se disponível, como injeções subcutâneas diárias da porção N-terminal do paratormônio sintético. Em geral, indica-se a suplementação de cálcio e vitamina D. Abordagens mais efetivas surgirão, provavelmente, com o melhor entendimento dos reguladores da função das células ósseas (Raisz *et al*, 2005).

#### **1.6. Diabetes mellitus (DM) e tecido ósseo**

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2007), caracteriza-se: DM tipo 1 (DM1), forma presente em 5 a 10% dos casos, o resultado da destruição das células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. Na maioria dos casos esta é mediada por auto-imunidade, porém existem casos em que não há evidências de processo auto-imune, sendo, portanto, referida como forma idiopática do DM 1; DM tipo 2 (DM 2) é a forma presente em 90 a 95% dos casos, podendo ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos, se caracterizando por defeitos na ação e na secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta. A maioria dos pacientes apresenta sobrepeso ou obesidade, e cetoacidose poucas vezes desenvolve-se espontaneamente, ocorrendo apenas quando associada à outras condições, como por exemplo as infecções. Os pacientes não são dependentes de insulina exógena para sobrevivência, porém, podem dela necessitar para obtenção de um controle metabólico adequado.

---

Desde 1949, quando Albright e Reifeinstein (*apud* Heath *et al*, 1979) relataram a ocorrência de osteoporose em pacientes com diabetes de longa duração e mal-controlados, vários outros trabalhos foram publicados sobre o assunto, permanecendo não estabelecido o papel do DM como um fator de risco para osteoporose e fraturas ósseas (Levin *et al*, 1976; Consenso Brasileiro de Osteoporose, 2002; Janghorbani *et al*, 2006).

A dificuldade de esclarecimento do papel do DM como fator de risco para a osteoporose advém em grande parte de seus efeitos múltiplos e opostos, observados em estudos com DM 1 e DM 2, e à heterogeneidade da doença.

Em animais com diabetes observou-se balanço de cálcio negativo por deficiência da  $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$  e menor absorção intestinal do mineral, que associada à perda de cálcio urinário induzida pela glicosúria causa hipocalcemia e conseqüentemente, hiperparatireoidismo, que pode ou não corrigir a hipocalcemia (Heath *et al*, 1979). Weiss & Reddi (1980) estudaram o desenvolvimento do tecido ósseo em ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina. Embora não apresentassem hipocalcemia, a deficiência de insulina causou inibição da proliferação de células mesenquimais e então, menor diferenciação em cartilagem, e menor calcificação/ossificação da cartilagem. Estes resultados podem não ser verdadeiros para o homem, uma vez que Heath *et al* (1979) e vários outros autores não observaram alterações do metabolismo do cálcio em portadores de DM, mesmo na vigência de mau controle metabólico (Gertner *et al*, 1980). Todavia, em estudo longitudinal e comparativo entre DM 1 e DM 2, a análise histomorfométrica óssea mostrou menor formação óssea de 75% e aumento do período de mineralização óssea nos primeiros (Krakauer *et al*, 1995).

### DM 1

Desde os trabalhos iniciais com número menor de participantes e técnicas de avaliação mais limitadas, como de Levin *et al* (1976), até os mais recentes estudos populacionais e que se beneficiam de metodologia mais eficaz como o de Rakic *et al* (2006), tem-se observado em sua diminuição de massa óssea (Wiske *et al*, 1982; Auwerx *et al*, 1988; Krakauer *et al*, 1995; Tuominen *et al*, 1999; Ivers *et al*, 2001; Vargas *et al*, 2003), acompanhada do aumento do risco de fraturas (Forsén *et al*, 1999; Nicodemus & Folsom, 2001; Janghorbani *et al*, 2006) em pacientes DM 1.

---

A partir dos primeiros estudos (Levin *et al*, 1976), tem-se como mais provável que a osteopenia originária do diabetes seja um defeito primário, já presente por ocasião do diagnóstico (Hui *et al*, 1985; Krakauer *et al*, 1995; Vargas *et al*, 2003) e que pode não sofrer a influência do tempo de doença (Kayath *et al*, 1998; Liu *et al*, 2003). A patogênese da perda de massa óssea devido ao diabetes é, todavia, pouco compreendida (Auwerx *et al*, 1988; Rixe *et al*, 1999; Cristensen & Swendsen, 1999; Strotmeyer *et al*, 2006). Fatores genéticos são responsáveis por 50 a 70% da massa óssea, tendo Hampson *et al* (1998) observado em mulheres DM 1 e na pré-menopausa, associação entre diminuição de massa óssea e o polimorfismo do gene do colágeno (COL1A1). Outros fatores possíveis são: insulinopenia (Heath *et al*, 1979; Hui *et al*, 1985), deficiência da  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$  (Frazer *et al*, 1981; Hampson *et al*, 1998; Nicodemus & Folsom, 2001), diminuição da concentração de magnésio circulante e nos tecidos (Saggese *et al*, 1991; Wiske *et al*, 1982; Nicodemus & Folsom, 2001), deficiência de IGF-1 (Bouillon *et al*, 1995; Ingberg *et al*, 2004).

Com o advento dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea, pode-se verificar que no início do diabetes há diminuição da formação óssea, que geralmente determina menor pico de massa óssea (Levin *et al*, 1976; Gertner *et al*, 1980; Krakauer *et al*, 1995; Boillon *et al*, 1995). Posteriormente, a massa óssea atingida é menos conservada, por reabsorção óssea aumentada, o que significa a influência do descontrole metabólico, seja diretamente (Levin *et al*, 1976; Krakauer *et al*, 1995; Tuominen *et al*, 1999) ou seja por meio das complicações vasculares do diabetes (Burkhardz *et al*, 1981; Rixe *et al*, 1999; Nicodemus & Folsom, 2001; Strotmeyer *et al*, 2006)). O osso assim constituído, deficitário e de má qualidade, associado ao aumento de quedas determina aumento do risco de fraturas ósseas (Janghorbani *et al*, 2006).

O fato de que, em geral, não se ter encontrado associação entre o grau de hiperglicemia e diminuição da massa óssea (Gertner *et al*, 1981; Wiske *et al*, 1982; Hui *et al*, 1985; Liu *et al*, 2003) pode decorrer tanto pela avaliação desta por período curto de observação, como pelo valor de dosagem única da hemoglobina glicada.

Há poucos estudos brasileiros com esta temática. Vargas *et al* (2003) avaliaram crianças e adolescentes com DM 1 na cidade de Blumenau – SC. A população da região sul do Brasil é constituída principalmente por caucasianos, diferente do resto do país em no qual resulta da miscigenação em graus variados, de brancos, negros, índios e orientais. Naquele grupo de indivíduos diabéticos, puderam

---



observar que, em 39% havia diminuição da DMO e apresentavam um fator adicional de prejuízo ao tecido ósseo: a diminuição da ingestão diária de cálcio.

### DM 2

No DM 2 há maior heterogeneidade do que no DM 1, contribuindo para maior controvérsia na compreensão dos distúrbios ósseos associados. Foi observado com maior frequência DMO semelhante ou aumentada em relação ao respectivo grupo controle, mas com risco de fratura aumentado.

Predominam os estudos envolvendo mulheres na pós-menopausa, período em que naturalmente há maior perda óssea, que poderia ser agravada pelo DM 2. Isaia *et al* (1999) em seu estudo com mulheres DM 2 e na pós-menopausa, concluíram que o DM 2 diferentemente do DM 1, não é causa secundária de osteoporose.

Embora Levin *et al* (1976) tenham observado que 60% dos indivíduos com DM 2 tinham perda óssea maior que 10%, e posteriormente, Bouillon *et al* (1995) relataram ocorrência aumentada de massa óssea diminuída em indivíduos brancos e índios Pima com DM 2, a maioria dos outros estudos em diferentes grupos populacionais observaram aumentada DMO (Barrett-Connor & Holbrook, 1992; Krakauer *et al*, 1995; Van Daele *et al*, 1995; Barret – Connor & Kritz-Silverstein, 1996; Isaia *et al*, 1999; Christensen & Svendsen, 1999; Schwartz *et al*, 2001; Dennison *et al*, 2004; Rakic *et al*, 2006)) ou semelhante à do grupo controle (Barrett-Connor & Holbrook, 1992; Tuominen *et al*, 1999; Isaia *et al* 1999; Cutrim *et al*, 2006).

Assim, nos indivíduos com DM 2 haveria predomínio de fatores protetores contra a perda óssea. Alguns desses fatores já identificados são: aumento dos níveis de andrógenos e estrógenos (Barrett-Connor & Holbrook, 1992; Van Daele *et al*, 1995), resistência à insulina (Barrett-Connor & Holbrook, 1992; Barrett-Connor & Kritz-Silverstein, 1996; Van Daele *et al*, 1995; Dennison *et al*, 2004; Rakic *et al*, 2006), diminuição da taxa de remodelação óssea (Krakauer *et al*, 1995; Christensen & Svendsen, 1999), e aumento do índice de massa corporal (Krakauer *et al*, 1995; Christensen & Svendsen, 1999; Dennison *et al*, 2004; Rakic *et al*, 2006).

O aumento da DMO em DM 2 não significa proteção contra fraturas ósseas. De fato, a maioria dos estudos, incluindo os populacionais (Krakauer *et al*, 1995; Nicodemus & Folsom, 2001; Ivers *et al*, 2001; Schwartz *et al*, 2001; Janghorbani *et al*,

---

2006) observaram aumento do risco de fraturas, o que exige atenção médica quanto ao diagnóstico e seu tratamento, e primordialmente quanto às medidas preventivas no acompanhamento destes pacientes.

Os fatores já relatados que contribuem para o aumento de fraturas ósseas são: complicações crônicas do diabetes que favorecem as quedas (Krakauer *et al*, 1995; Ivers *et al*, 2001; Schwartz *et al*, 2001; Janghorbani *et al*, 2006), vasculopatia diabética (Krakauer *et al*, 1995; Ivers *et al*, 2001; Schwartz *et al*, 2001) e hiperglicemia com glicação de proteínas como colágeno, comprometendo a qualidade do osso (Nicodemus & Folsom, 2001; Ivers *et al*, 2001; Schwartz *et al*, 2001; Janghorbani *et al*, 2006), diminuição da taxa de remodelação óssea por menor capacidade de reparação de microdanos (Krakauer *et al*, 1995) e menor utilização da terapia de reposição hormonal (Janghorbani *et al*, 2006).

Também para este tipo de diabetes há poucos estudos com nossa população. Cutrim *et al* (2006) avaliaram a massa óssea de indivíduos com DM 2 com bom controle glicêmico comparativamente àqueles com um ruim controle. Não observaram diferença entre os dois grupos e sugeriram que a hiperglicemia não seria um mecanismo envolvido na indução de osteopenia específica do diabetes. O controle glicêmico foi avaliado pela glicemia e valores da HbA1c do ano precedente do estudo, o que pode ser um período de tempo insuficiente para provocar alterações ósseas mensuráveis.

Pelo exposto acima, distúrbios ósseos podem ser considerados outra complicação do *diabetes mellitus*, que merece maior compreensão visando seu diagnóstico, tratamento e prevenção.

Com o objetivo de contribuir para um melhor entendimento do tema *diabetes mellitus* e tecido ósseo, realizamos o presente estudo. Este compreendeu a avaliação da DMO e do metabolismo do cálcio comparativa entre indivíduos DM 1 e DM 2, quando adultos jovens. Procurou-se evitar associação de outro fator (como menopausa), além do diabetes, que pudesse interferir no tecido ósseo. Entre os fatores que podem se associar à alteração da DMO, está o grau de controle glicêmico, o qual foi considerado a média dos dois últimos anos antecedentes ao estudo.

---

## *2. Objetivos*

---

Avaliar a densidade mineral óssea (DMO) e os possíveis fatores envolvidos em sua manutenção e formação, em adultos jovens com DM 1 e DM 2, comparando-os à um grupo controle homogêneo quanto à idade, gênero e índice de massa corpórea (IMC).

---

### *3. Indivíduos e Métodos*

---

### **3.1. População**

O trabalho foi realizado dentro da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)–UNESP, sendo um estudo transversal, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Anexo 1).

Foram selecionados indivíduos que estavam em acompanhamento ambulatorial e a cada indivíduo foi explicado previamente o estudo em questão, e havendo concordância, assinado um termo de consentimento para participação da pesquisa (Anexos 2 e 3).

Constituíram-se dois grupos, sendo o primeiro de indivíduos com diabetes, o qual foi subdividido em DM 1 (25 indivíduos) e DM 2 (25 indivíduos). Os critérios de classificação utilizados para o tipo de diabetes foram aqueles referidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Além de apresentarem o quadro clínico clássico por ocasião do diagnóstico, no momento do estudo, foram realizadas dosagens plasmáticas do anticorpo anti-GAD (decarboxilase do ácido glutâmico – marcador de autoimunidade) e do peptídeo-C (secretado pela célula beta em concentrações equimolares com a insulina, sendo um marcador da produção de insulina endógena) para confirmação do diagnóstico do DM 1. Para o grupo DM 2 foi realizada apenas avaliação clínica, pois o quadro não suscitava dúvidas (idade mais avançada, obesidade, predomínio de medicação oral).

O segundo grupo foi determinado como controle, composto por 18 indivíduos semelhantes quanto às características e em boas condições gerais, não diabéticos e não portadores de qualquer outra doença crônica que pudesse agir sobre o metabolismo ósseo.

### **3.2. Seleção dos indivíduos**

Os indivíduos do grupo DM foram selecionados a partir do ambulatório de diabetes mellitus do Hospital das Clínicas da FMB (HC-FMB), no qual os pacientes são acompanhados periodicamente, com avaliações quanto ao controle metabólico, à

---

função tireoidiana e ao aparecimento e evolução das complicações, entre as quais, alterações do metabolismo do cálcio e da massa óssea.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 20 e 50 anos, tempo de diagnóstico do diabetes  $\geq 5$  anos, estar em acompanhamento ambulatorial, sem complicações avançadas do DM (como nefropatia instalada, retinopatia instalada, pé diabético, em diálise, entre outras) e não fazendo uso de medicamentos (como corticóides, anticonvulsivantes, entre outros) ou apresentando doenças que pudessem interferir no metabolismo ósseo (como asma, artrite, artrose, coronariopatias, doenças da tireóide, entre outras e mulheres em gestação ou menopausa).

A avaliação foi realizada no dia em que estes vinham para sua consulta de rotina. Cada paciente era chamado antes da consulta para explicação do trabalho em desenvolvimento e então feito um convite para participação. Ao paciente interessado, era entregue o termo de consentimento e então realizado um questionário a partir do protocolo elaborado (anexo 4). Todos os dados obtidos foram discutidos e confirmados com cada paciente. Neste protocolo foram incluídos: dados pessoais (como grau de escolaridade, renda familiar e idade); a média dos valores dos exames de rotina dos últimos dois anos como os referentes ao controle glicêmico e ao perfil do cálcio; DMO de coluna lombar e colo de fêmur realizada mais recentemente num intervalo de tempo de dois anos; estilo de vida como: prática de exercícios (considerado como exercício a prática de um mínimo de três vezes na semana de qualquer atividade, como caminhada por exemplo) e sedentarismo (quando inferior a 3 vezes na semana); tabagismo; e avaliação antropométrica e nutricional para verificar a ingestão de cálcio por meio de um recordatório de 24 horas e por frequência alimentar. Os dados foram obtidos dos prontuários médicos e por entrevista.

O grupo controle foi formado por indivíduos de ambulatórios diversos, como de dislipidemia e fisioterapia, e de funcionários do serviço que se dispuseram a participar voluntariamente. Estes indivíduos foram selecionados a partir das características físicas, utilizando sempre como referência o perfil dos diabéticos quanto ao gênero, idade e IMC, com objetivo de formar um grupo semelhante quanto ao perfil demográfico do grupo DM. Todos os indivíduos selecionados não apresentavam diabetes, nem outras doenças que pudessem interferir no metabolismo ósseo, tendo faixa etária, gênero e IMC semelhantes aos diabéticos, compondo assim um grupo homogêneo.

---

Àqueles com interesse em participar, era explicado o trabalho em questão e entregue o termo de consentimento, e então realizado o questionário a partir do protocolo elaborado (anexo 5) e avaliação antropométrica. Este protocolo continha um questionário amplo para informação sobre dados clínicos, ingestão de cálcio e de hábitos de vida. Foram também solicitados exames de glicemia de jejum, parâmetros de metabolismo do cálcio, DMO de coluna lombar e de colo de fêmur e raio-x de tórax e de quadril, como rotineiramente realizado no acompanhamento evolutivo dos pacientes DM. Dados de interesse contidos no prontuário médico de cada voluntário, como diagnósticos prévios e medicações em uso foram discutidos e confirmados com cada um.

Para ambos os grupos o exercício físico foi definido como a prática de qualquer exercício por um mínimo de três vezes na semana, de 30 a 60 minutos diários ou 150 minutos semanais (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007). Consideramos tabagistas os indivíduos que fumavam todos os dias e não tabagista aqueles que cessaram o hábito há mais de 1 ano.

### 3.3. Avaliação antropométrica e alimentar

Foram realizadas as medidas de peso em balança da marca *Filizola* (graduada em kg) e a altura no próprio estadiômetro da balança (graduado em cm).

Para a circunferência da cintura (medida em cm) foi utilizada fita de material não extensível e a medida foi realizada na altura da cicatriz umbilical. O método foi adotado devido à dificuldade de utilizar, em obesos, a medida atualmente adotada na qual se faz a média entre a última costela e a crista ilíaca.

O IMC foi calculado como a razão entre peso (kg) e o quadrado da altura ( $m^2$ ) e classificado segundo a Organização Mundial de Saúde, sendo o valor de  $25\text{kg}/m^2$  ou superior considerado como obesidade (OMS, 1995).

Durante a avaliação o paciente foi orientado a retirar os sapatos e o excesso de roupas (jaquetas, casacos ou blusas) para uma avaliação antropométrica mais precisa.

---



Para a avaliação do consumo alimentar foi aplicado um recordatório de 24 horas e frequência alimentar, utilizando-se o programa de informática “Programa de Apoio à Nutrição” – Versão 2.5- UNIFESP – Escola Paulista de Medicina para calcular e determinar o consumo diário de cálcio de cada indivíduo.

### 3.4. Métodos

Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas no laboratório de Análises Clínicas do HC-FMB, com exceção para as medidas do anti-GAD e peptídeo-C basal plasmáticos.

As dosagens plasmáticas de glicose, cálcio, fósforo, proteínas totais e frações (para albumina), e as dosagens urinárias de 24 horas de glicose, cálcio e fósforo foram realizadas pelo método de colorimetria pelo *Vitros 950 - Johnson & Johnson* (Wayne, PA – USA) em tubos com gel separador, utilizando uma amostra de 5ml.

A hemoglobina glicada (HbA1c) foi dosada pelo método de eletroforese pelo *Hydrasis- Sebia* (Lisses, France).

As dosagens do anti-GAD foram realizadas pelo método de radioimunoensaio e do peptídeo-C basal pelo método de quimioluminescência, dosadas pelo laboratório do *Criesp* (Central de Radioimunoensaio de São Paulo), utilizando amostra sanguínea para dosagem plasmática.

Os valores de referência utilizados para cada dosagem foram: a) dosagens sangüíneas: HbA1c:  $\leq 6\%$ , glicose:  $< 100\text{mg/dL}$ , cálcio: de 8,4 a 10,2mg/dL, fósforo: 2,5 a 4,5 mg/dL, albumina: 3,5 a 5,0mg/dL; b) dosagens urinárias: cálcio:  $< 300\text{mg/24h}$ , fósforo: 400 a 1300mg/24h e glicosúria: valor negativo. Para o anti-GAD o valor de referência adotado pelo laboratório é de: acima de 1,0U/mL é positivo e entre 1,0 e 3,5U/mL negativo. Para o peptídeo-C basal a faixa de normalidade utilizada pelo laboratório é de 1,1 a 5,0 $\mu\text{g/mL}$ .

As medidas de DMO e raio-X foram realizadas na unidade de exames radiológicos do HC-FMB, sendo a DMO pelo método DXA e empregando-se o aparelho *Soffus Lunar* (LXRE) em colo de fêmur e coluna lombar. Os critérios de

---

classificação para o grupo avaliado neste estudo segundo a faixa etária e a ISCD são do Z- Score, onde um valor  $\leq 2,0$  é definido como abaixo do esperado para a idade e valor  $\geq - 2,0$  é definido como dentro dos limites esperados para a idade. Os termos utilizados por nós no estudo foram, como sugere a ISCD: “baixa massa óssea” ou baixa densidade óssea, pois não necessariamente pessoas com baixa massa óssea ou baixa densidade óssea apresentam elevado risco de fraturas (Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, 2006). Foram considerados como dentro da faixa de normalidade para a idade os resultados dos pacientes com desvio padrão pelo Score-Z com valores  $\geq - 2,0$  DP, definido como dentro dos limites esperados para a idade e  $\leq 2,0$  DP abaixo do esperado para a idade. Os valores também foram apresentados em gramas de osso por  $\text{cm}^2$  para expressar mais precisamente a quantidade de osso presente por área avaliada, uma vez que algumas doenças (como mieloma múltiplo, artrite reumatóide, entre outras, que foram critério de exclusão, contudo, consideramos a possibilidade de ausência de diagnóstico) podem alterar o exame de densitometria e não se obter um laudo fidedigno do resultado.

O raio-X foi realizado utilizando-se o aparelho *Multix B* (Siemens, Alemanha) em coluna total e quadril para verificação de possíveis calcificações. O médico operador de cada exame foi o mesmo para todos os indivíduos, e não tinha conhecimento do grupo a que pertencia cada voluntário.

### 3.5. Análise Estatística

O tamanho amostral para a comparação dos grupos quanto as variáveis estudadas para a densidade mineral óssea foi determinado considerando um nível de 95% de confiança, com erro de estimação de 10% e o poder de 80% para detectar significância entre os grupos (Norman & Streiner, 1994).

Para as variáveis quantitativas foi considerada a técnica da análise de variância para o modelo com um fator, complementada com o teste de comparações múltiplas de Tukey, quando a variável apresentava distribuição Gaussiana e, teste de comparações múltiplas de Dunn, na ausência da normalidade (Zar, 1999).

---

Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste de associação de Goodman envolvendo os contrastes entre e dentro de populações multinomiais (Goodman, 1964).

Todas as discussões no presente estudo foram realizadas utilizando um nível de significância de 5%.

---

## *4. Resultados*

---

#### 4.1. Descrição dos grupos

**Tabela 1.** Características dos três grupos quanto ao gênero e cor da pele.

| Grupo           | Gênero            |                   | Cor da pele       |                   | Total |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
|                 | Masculino         | Feminino          | Branco            | Não- branco       |       |
| <b>Controle</b> | 44% <sup>aA</sup> | 56% <sup>aA</sup> | 94% <sup>bB</sup> | 6% <sup>aA</sup>  | 18    |
| <b>DM1</b>      | 48% <sup>aA</sup> | 52% <sup>aA</sup> | 92% <sup>bB</sup> | 8% <sup>aA</sup>  | 25    |
| <b>DM2</b>      | 48% <sup>aA</sup> | 52% <sup>aA</sup> | 64% <sup>bA</sup> | 36% <sup>bA</sup> | 25    |

Teste de Goodman para contraste entre e dentro de populações multinomiais (Goodman, 1965);  $P > 0,05$ ; letras minúsculas: comparação de grupos fixada a categoria de resposta; letras maiúsculas: comparação de categorias de resposta dentro de grupo. Duas médias seguidas de uma mesma letra não diferem entre si ( $p > 0,05$ ) pelo teste de Tukey. DM 1= diabéticos tipo 1; DM 2= diabéticos tipo 2.

Os valores obtidos nos exames do peptídeo-C basal e anti-GAD plasmáticos permitiram confirmação do diagnóstico clínico de DM 1.

Como mostrado na Tabela 1, o grupo DM 1 apresentou maior ocorrência do gênero feminino, equivalente a 52% do grupo; 92% dos indivíduos se caracterizaram como sendo de pele branca. No grupo DM 2 também houve maior número de indivíduos do gênero feminino, sendo 52% do grupo, mas neste grupo não houve predomínio de uma determinada cor de pele (36% eram não-brancos). No grupo controle, 56% eram do gênero feminino, e quanto à cor da pele, 94% eram brancos.

Conforme visto na Tabela 2, no grupo DM 1 a mediana foi, respectivamente, idade de 24, IMC de 25kg/m<sup>2</sup> e CC de 87 cm, caracterizando o grupo como adultos jovens e dentro da faixa de normalidade de peso. No grupo DM 2, a mediana foi, concomitantemente: idade de 45, IMC de 31kg/m<sup>2</sup> e CC de 102cm, caracterizando o grupo como obeso grau I. Já no grupo controle a mediana foi, respectivamente, idade de 29 anos, CC de 89cm. O grupo apresentou sobrepeso, sendo o valor da mediana do IMC de 27 kg/m<sup>2</sup>.

Ainda na Tabela 2, podemos verificar a renda familiar. O grupo DM 1 teve a mediana da renda de 4 salários mínimos, o grupo DM 2 apresentou renda de 4 salários mínimos *per capita* em média, sendo a mediana de 3 salários, e o grupo controle teve renda de 6 salários mínimos (mediana).

Quanto à escolaridade, houve um predomínio de indivíduos com o segundo grau completo (64%) no grupo DM 1 e primeiro grau completo (40%) no grupo DM 2. O grupo controle mostrou um maior grau de instrução, predominando em 56% os indivíduos com curso superior completo (anexo 6).

**Tabela 2.** Características físicas e sociais do grupo.

| Variável                            | Grupo                        |                              |                              | P- valor |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
|                                     | Controle normal              | DM 1                         | DM 2                         |          |
| <b>Idade**</b><br>(anos)            | 29 <sup>a</sup><br>(23 - 48) | 24 <sup>a</sup><br>(20 – 50) | 45 <sup>b</sup><br>(25 - 50) | p< 0,001 |
| <b>IMC*</b><br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 27,0 ± 4,5 <sup>a</sup>      | 25,0 ± 3,1 <sup>a</sup>      | 31,0± 5,0 <sup>b</sup>       | p< 0,001 |
| <b>CC*</b><br>(cm)                  | 93,0 ± 15,0 <sup>a</sup>     | 87,0 ± 9,4 <sup>a</sup>      | 103,0 ± 13,5 <sup>b</sup>    | p< 0,001 |
| <b>Renda**</b><br>(nº salários)     | 6 <sup>b</sup><br>(3-10)     | 4 <sup>a</sup><br>(1 – 15)   | 3 <sup>a</sup><br>(1 – 10)   | p< 0,001 |

Técnica de análise de variância para o modelo com um fator complementado (valor mínimo e valor máximo) com teste de comparações múltiplas de Tukey (ZAR, 1999); \* valores da média e desvio padrão; \*\* valores da mediana; duas medianas seguidas de uma mesma letra não diferem entre si (p>0,05) pelo teste de Tukey (Zar, 1999). IMC= índice de massa corporal; CC= circunferência da cintura; DM 1= diabetes tipo 1; DM 2= diabetes tipo 2.

**Tabela 3.** Características dos grupos quanto ao diabetes e medicações associadas.

| Grupo    | Tempo de diabetes | Faz uso de Insulina | Dose de insulina (unidades/dia) | Dose Insulina (unidade/kg/dia) | Faz uso de medicação oral |
|----------|-------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| DM 1     | 13 anos           | 100%                | 72                              | 1,02                           | 40%                       |
| DM 2     | 10 anos           | 68%                 | 33                              | 0,40                           | 100%                      |
| P- valor | P >0,05           | P <0,01             | P<0,01                          | P <0,05                        | P<0,01                    |

Teste t de Student para amostras independentes (Norman & Streiner, 1994); Teste de Goodman para contraste entre populações multinomiais (Goodman, 1964). P >0,05; DM 1= diabetes tipo 1; DM 2= diabetes tipo 2.

De acordo com a Tabela 3, o tempo médio de diagnóstico da doença foi, nos DM 1, de 13 anos e todos os indivíduos faziam uso de insulina, sendo a dose média diária de administração de 72 unidades e 40% também utilizavam anti-diabéticos orais (redutores da resistência à insulina); nos DM 2 foram 10 anos de doença em média e neste grupo todos faziam uso anti-diabéticos orais, e 68% utilizavam também insulina. A dose média de administração de insulina nos que faziam uso foi de 33 unidades/dia.

Avaliando-se as comorbidades associadas nos participantes de cada grupo (Tabela 4), temos no grupo DM 1 elevado percentual de indivíduos hipertensos e com algum grau de dislipidemia, sendo estes valores de 72% e 76%, respectivamente. Observou-se elevado percentual de sedentarismo, pois apenas 28% dos indivíduos praticavam algum exercício físico. O consumo de cigarro foi elevado, pois 84% do grupo afirmou ser tabagista. No grupo DM 2, encontrou-se também elevado percentual de hipertensão e dislipidemia. Houve, porém, um baixo percentual de sedentarismo, sendo que 76% praticavam exercício físico e elevado consumo de cigarro, no qual apenas 20% do grupo não era tabagista, respectivamente. No grupo controle, 11% apresentaram HAS e 6%, dislipidemia. O percentual de sedentarismo e tabagismo foi, respectivamente, 44% e 17%. Se considerarmos esse grupo como sendo formado por adultos não diabéticos e não complicados quanto à presença de doenças, a ausência da prática de exercícios e o consumo de cigarro foram relativamente elevados nesses indivíduos.

**Tabela 4.** Distribuição de comorbidades nos grupos.

| Grupo    | Presença HAS      | Presença Dislipidemia | Presença Tabagismo | Presença Exercício | Total |
|----------|-------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Controle | 11% <sup>aA</sup> | 6% <sup>aA</sup>      | 17% <sup>aA</sup>  | 56% <sup>abA</sup> | 18    |
| DM 1     | 72% <sup>bB</sup> | 76% <sup>bB</sup>     | 84% <sup>bB</sup>  | 28% <sup>aA</sup>  | 25    |
| DM 2     | 80% <sup>bB</sup> | 76% <sup>bB</sup>     | 80% <sup>bB</sup>  | 76% <sup>bB</sup>  | 25    |

Teste de Goodman para contraste entre e dentro de populações multinominais (Goodman, 1965);  $P > 0,05$ ; letras minúsculas: comparação de grupos fixada a categoria de resposta; letras maiúsculas: comparação de categorias de resposta dentro de grupo. HAS= hipertensão arterial; DM 1= diabetes tipo 1; DM 2= diabetes tipo 2.

Avaliando-se as complicações relacionadas ao diabetes (Tabela 5), verificamos que no grupo DM 1, 76% dos indivíduos apresentaram uma ou mais complicações, sendo que, destas: 84% compreendiam retinopatia não proliferativa, 32% nefropatia incipiente e 76% algum grau de neuropatia periférica. Apesar de serem indivíduos jovens, já apresentavam altos índices de complicações da doença. O grupo DM 2 apresentou menor incidência de complicações, sendo que apenas 48% apresentou complicações do diabetes, e destas: 12% retinopatia não proliferativa, 40% nefropatia incipiente e 24% apresentavam algum grau de neuropatia periférica (Tabela 5)

**Tabela 5.** Distribuição de complicações entre os grupos de diabéticos.

| Grupo    | Presença de complicações | Complicações mais frequentes  |                       |                       |
|----------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|          |                          | Retinopatia não proliferativa | Nefropatia incipiente | Neuropatia periférica |
| DM 1     | 76%                      | 84%                           | 32%                   | 76%                   |
| DM 2     | 48%                      | 12%                           | 40%                   | 24%                   |
| P- valor | P <0,05                  | P <0,01                       | P >0,05               | P <0,01               |

Teste t de Student para amostras independentes (Norman & Streiner, 1994); Teste de Goodman para contraste entre populações multinomiais (Goodman, 1964). P >0,05; DM 1= diabetes tipo 1; DM 2= diabetes tipo 2.

**Tabela 6.** Valores dos exames realizados pelos grupos.

| Variável                       | Grupo                                 |                                       |                                       | P- valor |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
|                                | Controle normal                       | DM 1                                  | DM 2                                  |          |
| <b>Glicemia**</b><br>(mg/dL)   | 85 <sup>a</sup><br>(66 – 106)         | 139 <sup>b</sup><br>(72 – 270)        | 130 <sup>b</sup><br>(90 - 341)        | p< 0,001 |
| <b>HbA1c**</b><br>(%)          | 6,0 <sup>a</sup><br>(5,0 – 7,0)       | 8,0 <sup>b</sup><br>(7,0 – 14,0)      | 8,0 <sup>b</sup><br>(6,0 – 13,0)      | p< 0,001 |
| <b>Calcemia*</b><br>(mg/dL)    | 7,40 ± 0,37 <sup>a</sup>              | 8,05 ± 1,01 <sup>ab</sup>             | 8,46 ± 1,18 <sup>b</sup>              | p< 0,005 |
| <b>Fosfatemia*</b><br>(mg/dL)  | 3,90 ± 0,48 <sup>a</sup>              | 3,84 ± 0,64 <sup>a</sup>              | 3,73 ± 0,62 <sup>a</sup>              | p> 0,05  |
| <b>Calciúria*</b><br>(mg/24h)  | 110,90 ± 59,70                        | 170,87 ± 107,85*                      | 216,61 ± 123,63*                      | p< 0,005 |
| <b>Fosfatúria**</b><br>(mg/dL) | 496,9 <sup>a</sup><br>(27,0 – 1537,0) | 575,8 <sup>a</sup><br>(44,0 – 2616,0) | 561,0 <sup>a</sup><br>(80,0 – 1288,0) | p> 0,005 |

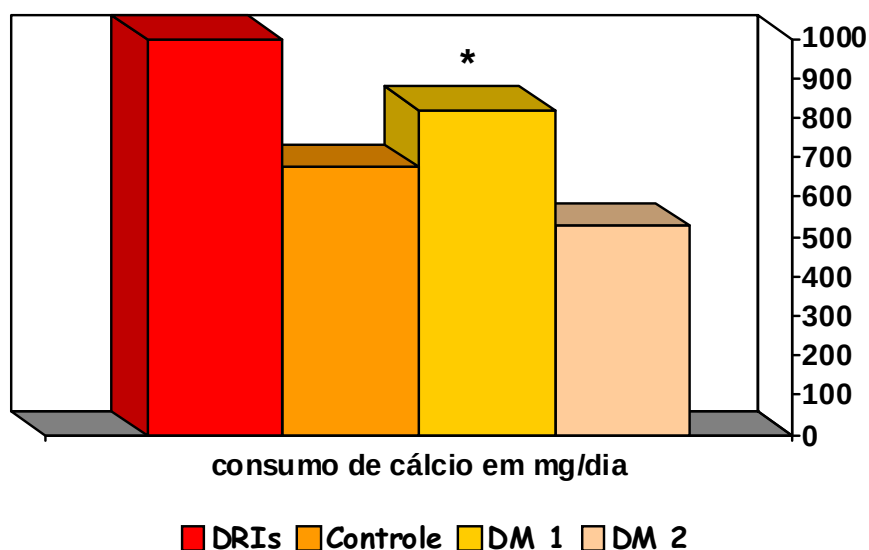
Técnica de análise de variância dos postos (Kruskal –Wallis) para o modelo com um fator (ZAR, 1999); \* valores da média e desvio padrão; \*\* valores da mediana e desvio padrão. Técnica de análise de variância para o modelo com um fator complementado com teste de comparações múltiplas de Tukey (ZAR, 1999); DM 1= diabetes tipo 1; DM 2= diabetes tipo 2.

Quanto aos valores medianos da glicemia de jejum e da HbA1c (Tabela 6), pudemos observar nos indivíduos DM 1 que os valores estavam acima daqueles recomendados para um adequado controle do diabetes, sendo respectivamente, 139mg/dL e 8%. Neste grupo, 4% apresentaram glicosúria positiva. Nos indivíduos DM 2, os valores de glicemia de jejum e da HbA1c estavam também acima daqueles recomendados para um adequado controle da doença, sendo respectivamente, 130 mg/dL e 8%. A glicosúria fracionada foi positiva em 44% dos indivíduos. Os demais



exames laboratoriais (calcemia, fosfatemia, calciúria e fosfatúria de 24 horas) apresentaram-se próximos dos valores de referência em ambos os grupos de DM. Por serem indivíduos não-diabéticos, o grupo controle apresentou valores na faixa de normalidade quanto aos exames bioquímicos realizados, exceto os da calcemia, que se mostraram abaixo dos devidos valores.

Na avaliação do consumo alimentar (Figura 1), foi dada maior atenção para a ingestão diária de cálcio, uma vez que este mineral é importante para o metabolismo ósseo e para a aquisição de massa óssea visto que, o pico máximo de massa óssea é atingido por volta dos 28 anos e a maioria dos participantes eram jovens. O consumo de cálcio médio foi de 821mg/dia no grupo DM 1, 529mg/dia no grupo DM 2 e 676,5mg/dia no grupo controle, sendo os valores dos 3 grupos abaixo do recomendado segundo a *Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals* (DRIs, 1997), a qual preconiza para indivíduos de ambos os sexos com idade de 20 a 50 anos uma ingestão diária de 1000mg de cálcio.



**Figura 1.** Consumo médio de cálcio em mg/dia pelos grupos e o recomendado pelas Dietary Recommended Intake (DRI). Técnica de análise de variância dos postos (Kruskal –Wallis) para o modelo com um fator (Zar, 1999); DM 1= diabetes tipo 1; DM 2= diabetes tipo 2; \* =  $p < 0,01$  na comparação entre os grupos.

Na Tabela 7 para valores absolutos das DOs, podemos observar que o grupo DM 1 apresentou os menores valores referentes a gramas de osso por  $\text{cm}^2$ , possuindo assim a menor DMO. Os do grupo DM 2, por sua vez, eram próximos aos valores de referência utilizados. Os valores em gramas de osso por  $\text{cm}^2$  no grupo controle, como esperado, apresentaram-se dentro dos valores de normalidade estabelecidos.

**Tabela 7.** Média e desvio-padrão dos valores das Densitometrias Ósseas (DP) em gramas de osso por  $\text{cm}^2$ .

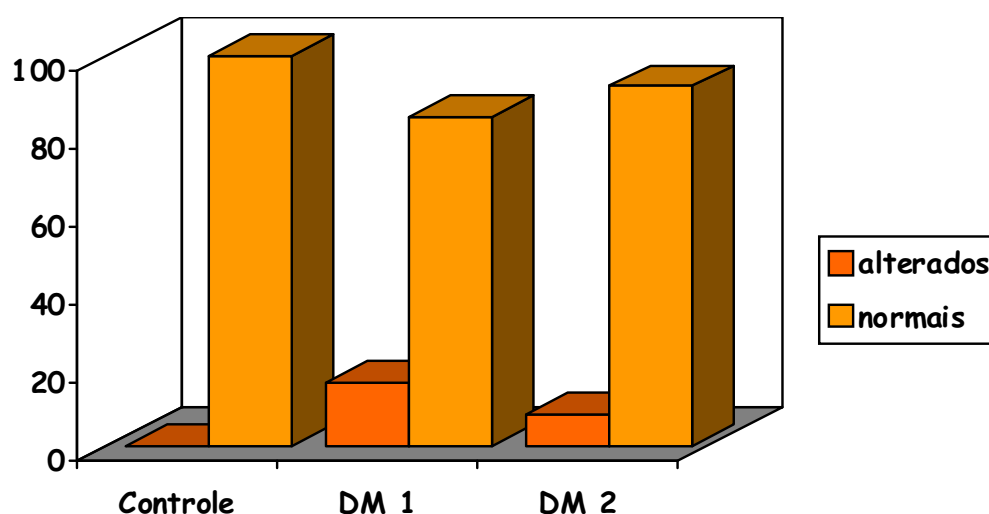
| Variável | Referência | Grupos                     |                             |                            | P-valor |
|----------|------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|
|          |            | DM 1                       | DM 2                        | Controle                   |         |
| DO CL    | 1,0        | 1,065 ± 0,070 <sup>a</sup> | 1,187 ± 0,160 <sup>b</sup>  | 1,160 ± 0,134 <sup>b</sup> | P<0,005 |
| DO CF    | 0,8        | 0,881 ± 0,232 <sup>a</sup> | 1,000 ± 0,159 <sup>ab</sup> | 1,000 ± 0,158 <sup>b</sup> | P<0,005 |

Técnica de análise de variância para o modelo com um fator complementado com teste de comparações múltiplas de Tukey (ZAR, 1999); \* valores da média e desvio padrão. CL= DO de coluna lombar; CF= DO de colo de fêmur; DM 1= diabetes tipo 1; DM 2= diabetes tipo 2.

Na Figura 2 podemos observar que 16% dos DM 1 já apresentavam diminuição de massa óssea no exame de DO, e destes 50% são do gênero masculino. A alteração mais freqüente foi diminuição da massa óssea em colo de fêmur. No grupo DM 2 houve predomínio de indivíduos na faixa de normalidade para idade (92%), e apenas 8% tiveram diagnóstico de perda de massa óssea, sendo mais freqüente a baixa massa óssea em coluna lombar. A DO realizada nos participantes controle apresentou resultados na faixa de normalidade para a idade, conforme esperado e selecionado para grupo controle.

Também foram realizados raio-x de coluna total e quadril para verificação da presença de calcificações que pudessem interferir no resultado da densitometria, contudo, todos os 3 grupos não apresentaram alterações.

Apesar das diferenças dos grupos quanto à idade e IMC, o grupo DM 2 e controle foram mais homogêneos do que o grupo DM 1.



**Figura 2.** Frequência de alteração da densidade óssea dos três grupos avaliados (em porcentagem). Teste de Goodman para contraste entre e dentro de populações multinominais (Goodman, 1965).

#### 4.2. Comparação entre os grupos

Observando-se os grupos quanto ao gênero e cor da pele (Tabela 1) pudemos verificar homogeneidade na distribuição de gênero entre os três grupos, com um pequeno predomínio de mulheres, porém sem diferença significativa. Os grupos controle e com DM 1 apresentaram igual composição quanto à cor da pele, sendo significativamente maior o predomínio dos brancos. No grupo DM 2 não houve diferença significativa entre as frequências de brancos e não brancos.

Na Tabela 2 estão demonstradas as características físicas relacionadas ao peso (IMC e CC), idade e renda familiar dos três grupos. O IMC foi maior no grupo DM 2, sendo significativamente mais elevado que o dos outros dois grupos. Houve predomínio de obesidade grau I entre os DM 2 e de sobrepeso nos controle e DM 1. O mesmo pode ser observado quanto à CC. Os participantes com DM 2 tinham significativamente idade mais avançada que os dos outros dois grupos.

Apesar das diferenças dos grupos quanto à idade e IMC, o grupo DM 2 e controle foram mais homogêneos do que o grupo DM 1.

Quanto ao grau de instrução e renda familiar, o grupo controle diferiu dos demais grupos, apresentando maior grau de escolaridade (anexo 6), com predomínio de indivíduos com curso superior completo e também maior média de salários mínimos (Tabela 2). Os grupos DM 1 e DM 2 foram semelhantes quanto à renda (Tabela 2), mas os participantes DM 1 apresentaram maior grau de escolaridade (anexo 6).

A média de tempo de doença (Tabela 3) não distinguiu significativamente entre os grupos de diabéticos. Como esperado, os indivíduos DM 1 receberam maior dose diária de insulina que os DM 2.

Verificando os grupos em relação às comorbidades associadas (Tabela 4), como esperado, o grupo controle se diferenciou dos diabéticos em relação à HAS e à dislipidemia, apresentando significativamente menor frequência das mesmas. Já na prática de exercício físico, o grupo DM 1 diferiu do grupo DM 2, apresentando maior sedentarismo. O grupo controle e o DM 2 foram semelhantes entre si, apresentando uma população mais ativa fisicamente, distinguindo-se do DM 1. O índice de tabagismo foi semelhante entre DM 1 e DM 2, com mais da metade da população avaliada afirmando o consumo de cigarro. Os dois grupos de diabéticos diferenciaram-se do controle, que teve menor consumo.

Na Tabela 6 podemos observar os valores de média e mediana dos exames realizados pelos grupos. A HbA1c e a glicemia de jejum foram significativamente mais baixas no grupo controle, como esperado, por serem indivíduos não diabéticos, e foram semelhantes entre os grupos diabéticos (valor da mediana).

Quanto aos parâmetros medidos em relação ao balanço de cálcio, os valores encontrados estavam na faixa de normalidade para todos os grupos, exceto quanto à calcemia diminuída apresentada pelo grupo controle.

O consumo de cálcio diferiu entre os grupos de diabéticos (Figura 1), sendo a ingestão do grupo DM 2 inferior ao DM 1 e controle. O grupo que mais se aproximou do recomendado pelas DRIs foi o DM 1. Todavia, mesmo com consumo inferior às recomendações, o grupo controle não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de diabéticos.

Observando a Tabela 7 e a Figura 2, nas quais estão apresentados os valores das DOs realizadas pelos três grupos em gramas de osso por  $\text{cm}^2$  e em porcentagem da normalidade, respectivamente, podemos compará-los quanto às diferenças nos resultados encontrados. O grupo DM 1 apresentou-se diferente dos demais grupos, com menores valores de gramas de osso por  $\text{cm}^2$ , tanto em coluna lombar como em

---

colo de fêmur, e também a maior porcentagem de alterações nas DOs, enquanto os grupos DM 2 e controle foram semelhantes, sem diferença significativa.

#### **4.3. Limitações do estudo**

É importante ressaltar a dificuldade em encontrar indivíduos voluntários para o grupo controle, uma vez que procuramos pessoas semelhantes quanto à idade, IMC e gênero às dos grupos DM 1 e DM 2.

Suas características demográficas foram mais semelhantes às do grupo DM 1, tendo-se que levar em consideração este fato nas comparações realizadas com o grupo DM 2.

Inesperados e preocupantes foram sua baixa ingestão de cálcio e a não frequência adequada da prática de exercícios físicos, o que merece estudos mais amplos para confirmação destes dados, com as necessárias intervenções.

---

## *5. Discussão*

---

---

### 5.1. Descrição dos grupos DM 1 e DM 2

Em estudo brasileiro realizado em crianças e adolescentes por Vargas *et al* (2003), foram estudados 23 pacientes DM 1 e observado que a média da DMO foi normal, no entanto, verificaram que 39,1% dos pacientes apresentavam osteopenia. Os resultados deste estudo demonstraram que a osteopenia está presente em crianças e adolescentes com DM 1, e que ocorre nos primeiros anos de evolução da doença e está relacionada com níveis séricos superiores de peptídeo C. Este estudo apresenta resultados semelhantes aos encontrados por nós, uma vez que a massa óssea no grupo 1 foi abaixo da faixa de normalidade (Z-escore) em 16% do grupo.

Em outro trabalho, Bechtold *et al* (2007) buscaram verificar em 41 indivíduos DM 1 se o diabetes tem efeito a longo prazo no desenvolvimento ósseo de crianças e adolescentes. Analisaram de forma transversal as características do osso e da área muscular transversal do braço (CSA), no início e 6 anos depois por tomografia periférica quantitativa. Na primeira avaliação a média de idade foi de 10 anos e a duração do diabetes de 4,3 anos. Na re-avaliação a CSA total e a cortical haviam se normalizado. Concluíram que, pacientes que desenvolvem o diabetes tipo 1 ainda jovens apresentam uma diminuição apenas transitória do desenvolvimento ósseo. Para fazer uma comparação com nosso grupo, seria necessária uma nova avaliação alguns anos à frente da data do estudo apresentado por nós, com reavaliação e comparação dos resultados obtidos.

Em estudo realizado por Cutrim *et al* (2006), 42 pacientes DM 2, brasileiros e do interior do estado de SP, com tempo de diagnóstico de mais de um ano, foram pareados com 24 indivíduos controle quanto a gênero, idade e altura. Observaram que, mesmo com um mau controle metabólico por longo tempo, os DM 2 não apresentaram diminuição da massa óssea ou alteração dos marcadores de formação e reabsorção óssea. Concluíram que este grupo de pacientes, diferente do DM 1, têm como fator de proteção contra a perda óssea: obesidade, hiperandrogenismo, IGF -1 normal e freqüentemente hiperinsulinemia. Pudemos observar em nosso grupo DM 2 que houve também, como mostrado no estudo, um predomínio da obesidade e baixa freqüência de massa óssea diminuída. Porém, o controle metabólico de nossos pacientes foi relativamente bom, com baixa ocorrência de doenças associadas e de complicações do diabetes.

---

---

Em estudo prospectivo de osteoporose e fraturas, conduzido por Schwartz *et al* (2001), foram avaliadas 9704 mulheres com idade de 65 anos ou mais, deambulantes e com diagnóstico de DM 2 após os 40 anos de idade. Observaram aumentada DMO e um risco para fraturas elevado devido às comorbidades associadas ao diabetes e a alterações na qualidade óssea, que não são demonstradas pelo exame de DO. Nosso trabalho teve como critério de exclusão justamente esse grupo de pacientes para evitar causas já abordadas pela literatura como sendo fator de aumento do risco de baixa massa óssea.

## 5.2. Comparação entre os grupos

Os pacientes com DM 2 estariam mais protegidos contra a perda de massa óssea uma vez que o grupo teve maior número de indivíduos não-brancos. Gênero e raça são diretamente relacionados à DMO, sendo as mulheres mais susceptíveis ao risco de fraturas do que os homens, assim como os brancos e asiáticos. Porém, na população brasileira existe uma grande miscigenação racial e dessa forma a cor da pele reflete parcialmente a definição de raça, dificultando assim a determinação da raça de cada indivíduo (Consenso Brasileiro de Osteoporose, 2002).

A idade e as categorias do IMC encontradas são próprias dos tipos de diabetes estudados. O aumento de peso como fator protetor contra a osteoporose seria fator positivo nos DM 2 (Krakauer *et al*, 1995; Christensen & Svendsen, 1999; Dennison *et al*, 2004; Rakic *et al*, 2006).

O exercício, principalmente na categoria de resistência com peso, é fator de proteção contra a perda de massa óssea, uma vez que favorece o aumento de massa muscular (Sigal *et al*, 2004), devendo ter beneficiado o grupo DM 2. Quanto à idade, os valores encontrados para os grupos DM 1 e DM 2 são aqueles característicos para cada grupo. Como não incluímos mulheres na menopausa, a idade embora maior para os DM 2, não deve ter contribuído negativamente na massa óssea.

É importante destacar que o grupo controle foi formado a partir de indivíduos voluntários, muitos deles funcionários do serviço, *staff* e colegas, sendo assim diferenciados, justificando o maior grau de instrução desse grupo. Maior grau de instrução e maior renda devem proporcionar melhores condições para uma vida mais

---



---

saudável, contudo, também maior fartura alimentar, comodidade e acesso facilitado, principalmente aos *fast-foods* (OMS, 2008).

Assim, o grupo DM 2, apesar de apresentar idade mais avançada que os outros dois grupos (média de 43 anos), teve também predomínio da obesidade e assim um aumento do índice de massa corporal, os quais atuam como fator de proteção no osso (Krakauer *et al*, 1995; Christensen & Svendsen, 1999; Dennison *et al*, 2004; Rakic *et al*, 2006). Houve também maior prática de exercícios neste grupo (76%), o que favorece o fortalecimento da massa muscular e assim um menor risco de perda de massa óssea.

No DM 1 as alterações ósseas quanto ao prejuízo na qualidade e quantidade de tecido ósseo parecem estar presentes no início da doença. Todavia, nestes pacientes e nos com DM 2 o mau controle do diabetes é ao longo do tempo fator adicional (Kayath *et al*, 1998). Provavelmente, em ambos os grupos deve-se encontrar níveis de insulina circulante acima dos fisiológicos, pela terapêutica e/ou sobrepeso. A insulina, por seu efeito anabólico, estimula a proliferação de osteoblastos, exercendo proteção ao osso (Lorenzo *et al*, 2008).

O índice de tabagismo foi semelhante entre DM 1 e DM2, com mais da metade da população avaliada afirmando o consumo de cigarro. Os dois grupos de diabéticos diferenciaram-se do controle, o qual teve menor consumo. O tabagismo favorece a perda óssea (Graça & Graça, 2004), devendo ter contribuído para maior frequência de osteopenia nos diabéticos.

A dieta é um fator determinante do metabolismo do cálcio, pois a ingestão de cálcio atua diretamente na estrutura óssea, principalmente no período que precede o alcance do pico de massa óssea (Cuppari *et al*, 2002). As maiores fontes, e com melhor absorção, são os laticínios, cujo consumo foi freqüente em nossos grupos. Apesar dos grupos terem apresentado ingestão de cálcio abaixo do recomendado, o leite foi o alimento mais comum nos 3 grupos. O consumo deste alimento de boa biodisponibilidade de cálcio foi mais alto no grupo DM 1, no qual 60% afirmaram consumi-lo diariamente, seguido por 56% no DM 2 e apenas 28% no grupo controle. Outros laticínios referidos como parte da alimentação diária na população avaliada (total de 68 indivíduos) foram: queijo fresco (40%), iogurtes (35%) e queijo minas (18%). Outro alimento fonte de cálcio é o brócolis, que teve consumo em 37% dos indivíduos, sendo seu maior consumo no grupo controle (45%).

---

---

Outros alimentos apresentam concentrações elevadas de cálcio (como o espinafre), mas com biodisponibilidade variável, nos quais os ricos em ácidos oxálico e fítico apresentam menor absorção, enquanto que os ricos em carboidratos possuem absorção maior (Buzinaro *et al*, 2006). Dos alimentos que interferem na absorção de cálcio, os de maior consumo pelos grupos foram o chá mate e o café, respectivamente, 28% (com consumo de 8% nos grupos DM 1 e DM 2) e 53 % (76% no DM 2, 56% grupo controle e 48% nos DM 1). Alguns alimentos são citados apenas no consumo semanal desses indivíduos, como a sardinha e o atum, ambos fonte de vitamina D (fundamental para a homeostase do cálcio). Estes, respectivamente, aparecem apenas no cardápio de 28 e 17% do grupo controle, de 16 e 4% do grupo DM 2 e de 8 e 4% do grupo DM 1.

Vale ressaltar que os indivíduos DM 1 assim como os DM 2, fazem acompanhamento ambulatorial, no qual se enfatiza bastante a importância de uma dieta adequada, todavia, o grupo DM 1, sendo mais jovem parece ter maior adesão às abordagens e orientações recebidas.

Glicemia aumentada leva a glicosúria, que aumenta a calciúria. Esta, embora não detectada em nossas avaliações, ao longo do tempo deve ser fator contribuinte de forma negativa para a massa óssea e assim colaborando para o aumento de osteopenia nos dois grupos de indivíduos com diabetes (Heath *et al*, 1979).

Em relação aos parâmetros medidos do balanço de cálcio, não temos explicação definitiva para este achado, apenas podemos sugerir a ingestão de cálcio abaixo do recomendado como fator contribuinte. A maioria dos autores (Hui *et al*, 1985; Cutrim *et al*, 2006; Heath *et al*, 1979) também não observaram alterações no metabolismo do cálcio em indivíduos diabéticos.

Estudo realizado por Levin *et al* em 1976 já descrevia a perda óssea aumentada no diabetes tipo 1. Estes avaliaram 35 indivíduos DM 1 sem complicações graves e observaram perda aumentada de massa óssea. Concluíram que esta seria resultante de: defeito primário da formação óssea e/ou da diminuição da capacidade proliferativa dos fibroblastos; deficiência de ação da insulina; diminuição da síntese de colágeno; diminuição na absorção intestinal de cálcio; estimulação da adenil-ciclase com aumento do AMPc com aumento da reabsorção óssea. Nosso trabalho também suporta o resultado de diminuição de massa óssea nos DM 1, mas foi uma pesquisa clínica que utilizou apenas valores de exames de rotina do acompanhamento

---

---

ambulatorial desses pacientes, e assim, não foram solicitados exames além daqueles freqüentemente avaliados por nós em nosso ambulatório de diabetes mellitus.

Em 2006 Rakic *et al* descreveram a perda de massa óssea em indivíduos DM 1 e relatam o efeito protetor da obesidade no osso em indivíduos DM 2. Em seu estudo populacional observaram diminuição da massa óssea em quadril e colo de fêmur, concluindo que a diminuição se deve primariamente ao diabetes e por aumentada reabsorção óssea. Também em nossa avaliação óssea, feita por meio de densitometria óssea principalmente, esta se mostrou diminuída nos DM 1 e não nos DM 2. Não utilizamos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, e dessa forma impossibilitou-nos de abordar a formação e reabsorção óssea desses indivíduos.

De acordo com nossos achados, Cutrim *et al* (2006) não encontraram alterações do metabolismo do cálcio em indivíduos DM 2. Neste estudo, mostram que mesmo com mau controle metabólico por um longo período, não houve diminuição da massa óssea ou alteração dos marcadores do metabolismo ósseo.

O reconhecimento de que indivíduos DM 1, de diferentes grupos populacionais apresentam diminuição da massa óssea precocemente, reforça a necessidade de um acompanhamento também relacionado ao metabolismo ósseo. Deve-se incentivar uma boa alimentação com adequado consumo de cálcio e a necessidade da adequada prática de exercícios para fortalecimento da musculatura com ganho de massa óssea.

O DM 1 parece exercer maior influência na formação e manutenção da massa óssea, não necessariamente associada ao controle metabólico. Assim sendo, sugerimos que no tratamento e acompanhamento desses pacientes seja dada maior ênfase na prevenção da perda de massa óssea durante o crescimento até a vida adulta. Vale ressaltar a importância da adequada prática de exercício físico, visando fortalecimento muscular e ganho de massa esquelética, como também uma dieta adequada, principalmente referente ao consumo de cálcio, para evitar comprometimento no desenvolvimento, no ganho e na manutenção da massa óssea ao longo da vida.

Por outro lado, no DM 1 ocorrem vários fatores com ações diversas e muitas vezes antagônicas sobre o metabolismo ósseo, determinando um balanço final nêutro ou positivo, quando expresso como DMO.

---

Lembramos por fim, que o efeito danoso da perda de massa óssea é o aumento do risco de fraturas, o qual não foi avaliado neste estudo e pode resultar da diminuição da DMO e também da má-qualidade óssea (ainda não sendo possível ser avaliada). Assim, todos indivíduos com DM devem ser incentivados a utilizar medidas que diminuam a ocorrência de fraturas ósseas (Ivers *et al*, 2001).

É importante ressaltar que durante o período de desenvolvimento do trabalho não tínhamos conhecimento em relação ao uso de estatinas e seu efeito no aumento da massa óssea e redução do risco de fraturas (Tang *et al*, 2008), e assim, não excluindo de nosso trabalho indivíduos em uso de fármacos hipolipemiantes de estatina.

---

## *6. Conclusões*

---

A perda de massa óssea ocorreu com maior frequência e foi significativa apenas nos indivíduos com DM 1; nos participantes com DM 2 a DMO não diferiu do grupo controle.

Analisando os fatores envolvidos na manutenção e formação da massa óssea nos 50 indivíduos com DM estudados, podemos sugerir que, nos com DM 1 os fatores específicos do diabetes, o controle inadequado do diabetes ao longo do tempo, tabagismo e sedentarismo podem ter contribuído para a diminuição da DMO. E, nos participantes com DM 2 provavelmente foram fatores protetores de perda de massa óssea: a obesidade, o uso de insulina para controle glicêmico e a prática de exercícios físicos.

---

## *7. Referências*

---

Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Gensens P, Nijs J. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988; 37: 8-12.

Barret-Connor E, Kritz-Silverstein D. Does hiperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care*. 1996; 19: 1388 – 92.

Barret-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1992; 23: 3333 - 37.

Bechtold S, Putzker S, Bonfig W, Fuchs O, Dirlenbach I, Schwarz HP. Bone size normalizes with age in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2046-50.

Boillon R, M Bex M, Van Herck E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E, Ravussin E. Influence of age, sex and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol and Metabol*. 1995; 80: 1194–1202.

Brandão CMA, Vieira JGH. Fatores envolvidos no pico de massa óssea. *Arq Brás Endocrinol Metabol*. 1999; 43: 401-8.

Brazilian Consensus on Osteoporosis 2002. *Rev Bras Reumatol*. 2006; 42: 343-52.

Buzinaro EF, Almeida RNA, Mazeto GMFS. Biodisponibilidade de cálcio dietético. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50: 852–861.

Côrrea PHS, Castro ML. Doenças ósteo-metabólicas na clínica diária. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999. 43: 400.

Cristensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pré-and postmenopausal women with insulin - dependent and non – insulin – dependent diabetes mellitus. *Osteoporosis International*. 1999; 10: 307–11.

Consenso Brasileiro de Diabetes – Sociedade Brasileira de Diabetes, 2002.

Cuppari LC. Nutrição clínica no adulto. Barueri: Manole; 2002.

---



Cutrim DMSL, Pereira FA, Paula FJA, Foss MC. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(2): 221-7.

Dietary Reference Intakes: Recommended dietary allowances. Recommended intakes for individuals, vitamins: food and nutrition board. Washington: Institute of Medicine, National Academies; 1989.

Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord- Trondelag Health Survey. *Diabetologia.* 1999; 42: 920-5.

Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, Mcgee BR, Bryce G, *et al.* Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 1154-9.

Graça NJF, Graça TCA. Avaliação dos efeitos nocivos do fumo na osseointegração. *Revista do Instituto Brasileiro de Implantodontia.* 2004.

Gertner JM, Tamborlane WV, Horst RL, Sherwin RS, Felig P, Genel M. Mineral metabolism in diabetes mellitus: changes accompanying treatment with a portable subcutaneous insulin infusion system. *J Clin Endocrinol and Metabol.* 1980; 50: 862-66.

Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrast among multinomial populations. *Annals os Mathematical Statistics.* 1964; 35:716-25.

Hampson G, Evans C, Pettit RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, *et al.* Bone mineral density, collagen type 1  $\alpha$  1 genotype and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1998; 41: 1314-20.

Heath H, Lambert PW, Service FJ, Arnaud SB. Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 49: 462-6.

Hui SL, Epstein S, Johnston Jr C. A prospective study of bone mass in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60: 74-80.

---

Ingberg CM, Palmer M, Aman J, Arvidsson B, Schvareze E, Berne, C. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2004; 255: 392-8.

International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2006; 9: 4-14.

Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, Ferrari D, Martina V, Porta M, Tagliabue M, Molinatti GM. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1999; 36: 35- 8.

Ivers RQ, Cumming GR, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture – The Blue Montains Eye Study. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1198-203.

Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. prospective study of diabetes and risk of hip fracture. The nurses' health study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1573-8.

Kayath MJ, Tavares EF, Dib SA, Vieira JGH. Prospective bone mineral density evaluation in patients with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Diabetes Complications*. 1998; 12: 133-9.

Krakauer JC, Mckenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes*. 1995; 44: 775-82.

Lorenzo JA, Canalis E, Raizs LG. Metabolic bone disease. IN: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Larsen PQ, editor. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.

Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1976; 294: 241-5.

Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovei KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care*. 2003; 26: 2365-9.

Mahan LK, Escott-Stump S. *Alimentos, nutrição e dietoterapia*. 10ª ed. São Paulo: Roca; 2002.

---

Meier C, Liu P, Handelsman DJ, Seibel MJ. Endocrine regulation of bone turnover in men. *Clin Endocrinol*. 2005; 63: 603 – 26.

Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident of hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1192-7.

Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics – the bare essentials*. Mosby Year Book. 1994.

Pedrosa MAC, Castro ML. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005. 49: 495 - 502.

Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3318-25.

Rakic V, Davis WA, Chubb SAP, Islam FMA, Prince RL, Davis TME. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006; 49: 863-71.

Ramalho AN, Castro ML. Fisiopatologia da osteoporose involutiva. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999. 43: 409 - 14.

Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 827-31.

Saggese G, Federico G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Caliste L. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone – vitamin D endocrine system in children with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of magnesium administration. *J. Pediat*. 1991; 2: 220 – 5.

Schwartz AN, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, *et al*. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86: 32 – 8.

Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneida-Sceppa C. Physical activity/Exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 24: 2518-34.

Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica: posições oficiais 2006. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47:25-33.

---

Tang QO, Tran GT, Gamie Z, Graham S, Tsialogiannis E, Tsiridis E, Linder T, Tsiridis E. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. Expert Opin Investig Drugs. 2008 Oct;17(10):1435-63.

Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P and Bonnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:1196 – 1200.

Van Dae PL, Stolk RP, Burger H; Algra D, Grobbee DE, Hofman A, *et al*. Bone density in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. The Rotterdam Study. *Ann intern Med*. 1995; 122:409-14.

Vargas DM, Rigotti T, Gütz CNRM, Lobe MCS, Fernandes JA. Mineralização óssea em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. *J Pediatr*. 2003; 3:253-8.

Wiske PS, Wentworth SM, Norton Jr JA, Epstein S, Johnston Jr CC. Evaluation of bone mass and growth in young diabetics. *Metabolism*. 1982; 31: 848-54.

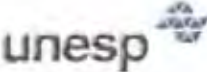
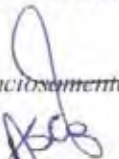
Zar JH. Biostatistical analyses. Prentice – Hall. 1999.

---

*Anexos*

---

**Anexo 1- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                  |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Universidade Estadual Paulista<br>Faculdade de Medicina de Botucatu                                                                                                                                                    | <br>Registrado no Ministério da Saúde em 30 de<br>abril de 1997 |  |
| <hr/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                  |                                                                                     |
| Botucatu, 03 de julho de 2.006                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  | OF.303/2006-CEP                                                                     |
| <i>Ilustríssima Senhora<br/>Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Walkyria de Paula Pimenta<br/>Departamento de Clínica Médica da<br/>Faculdade de Medicina de Botucatu</i>                                                                                                                                     |                                                                                                                                                  |                                                                                     |
| <i>Prezada Dr<sup>a</sup> Walkyria,</i>                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                  |                                                                                     |
| <i>De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto: "Ocorrência de osteoporose em pacientes jovens com diabetes mellitus" a ser conduzido por Carolina B. Berchieri, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03 de julho de 2.006.</i> |                                                                                                                                                  |                                                                                     |
| <i>Situação do Projeto: <b>APROVADO.</b></i>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                  |                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li><i>• Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.</i></li></ul>                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                  |                                                                                     |
| <div style="display: flex; align-items: center;"><div style="margin-right: 10px;"><i>Atenciosamente,</i><br/></div><div style="text-align: right;"><i>Alberto Santos Capelluppi<br/>Secretário do CEP</i></div></div>    |                                                                                                                                                  |                                                                                     |

**Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****Grupo de Diabéticos**

Eu, \_\_\_\_\_, recebi pessoalmente as informações a respeito do protocolo de pesquisa presente que inclui uma amostra de sangue para realização de exames bioquímicos e de densitometria mineral óssea (DMO), dados pessoais, medidas corporais, recordatório e frequência alimentar.

Este trabalho tem como objetivo observar o mais precocemente possível alterações ósseas que possam ocorrer em pacientes com Diabetes Mellitus. O benefício deste trabalho para minha pessoa é poder ser orientado quanto às medidas que evitarão ou tornarão menores os problemas que podem surgir ao longo da vida, tal como osteoporose. Este trabalho oferece pouco desconforto e risco, pois todos os procedimentos bioquímicos serão realizados por um técnico e serão utilizadas agulhas e seringas descartáveis.

Fica estabelecido que minha participação é voluntária, tendo a liberdade de desistir a qualquer momento do estudo sem nenhum prejuízo ou dano para mim.

Os resultados obtidos deste estudo serão apenas utilizados como dados científicos sem qualquer identificação em nenhum momento.

Com a assinatura abaixo declaro ser de minha opção autorizar minha participação neste trabalho, após ter sido devidamente esclarecido e informado sobre o estudo em questão.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário

\_\_\_\_\_  
Docente responsável: Prof<sup>a</sup> Dra Walkyria de Paula Pimenta  
End: Rua João Passos, nº 600, apto 91, tel (14)38826130 ou (14)38822969

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora-nutricionista: Carolina Bragiola Berchieri  
Rua Miguel Catharino, 197, Vila Nova Botucatu, tel (14) 38158686 ou (16)81383854  
Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP- Campus Rubião Junior – CEP 18618-000. Botucatu/SP. Tel (14)38822969

---

**Anexo 3- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****Grupo Controle**

Eu, \_\_\_\_\_, recebi pessoalmente as informações a respeito do protocolo de pesquisa presente que inclui uma amostra de sangue para realização de exames bioquímicos e de densitometria mineral óssea (DMO), dados pessoais, medidas corporais, recordatório e frequência alimentar.

Este trabalho tem como objetivo observar o mais precocemente possível alterações ósseas que possam ocorrer em pacientes com Diabetes Mellitus. O benefício deste trabalho para minha pessoa é poder ser orientado quanto às medidas que evitarão ou tornarão menores os problemas que podem surgir ao longo da vida, tal como osteoporose. Este trabalho oferece pouco desconforto e risco, pois todos os procedimentos bioquímicos serão realizados por um técnico e serão utilizadas agulhas e seringas descartáveis.

Fica estabelecido que minha participação é voluntária, tendo a liberdade de desistir a qualquer momento do estudo sem nenhum prejuízo ou dano para mim.

Os resultados obtidos deste estudo serão apenas utilizados como dados científicos sem qualquer identificação em nenhum momento.

Com a assinatura abaixo declaro ser de minha opção autorizar minha participação neste trabalho, após ter sido devidamente esclarecido e informado sobre o estudo em questão.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário

\_\_\_\_\_  
Docente responsável: Prof<sup>a</sup> Dra Walkyria de Paula Pimenta  
End: Rua João Passos, nº 600, apto 91, tel (14)38826130 ou (14)38822969

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora-nutricionista: Carolina Bragiola Berchieri  
Rua Miguel Catharino, 197, Vila Nova Botucatu, tel (14) 38158686 ou (16)81383854  
Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP- Campus Rubião Junior – CEP 18618-000. Botucatu/SP. Tel (14)38822969

---



**Anexo 4**

Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia  
Ambulatório de Diabetes Mellitus  
Grupo de Diabéticos

Dados Pessoais:

Nome: \_\_\_\_\_

RG \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Raça: ( ) Branca ( ) Não branca (oriental, negra, pardo, etc)

Estado civil: ( ) solteiro ( ) casado

Escolaridade: ( ) 1º incompleto ( ) 1º completo ( ) 2º incompleto ( ) 2º completo  
( ) Superior completo ( ) Superior incompleto ( ) analfabeto

Profissão: \_\_\_\_\_

Número de gestações completas: ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ou mais

Tipo DM: ( ) tipo I ( ) tipo II Tempo de diagnóstico: ( ) 5 a 10 anos ( ) &gt;10 anos

Medicações específicas para DM:

Orais: \_\_\_\_\_

Insulina: ( ) NPH ( ) Rápida tempo de uso: \_\_\_\_\_

Grau de controle do DM (média anual):

HbA1c: \_\_\_\_\_ Glicemia de Jejum: \_\_\_\_\_ Glicosúria 24h: \_\_\_\_\_ %

Complicações crônicas:

Retinopatia: ( ) NP ( ) P

Nefropatia: ( ) Incipiente ( ) Instalada

Neuropatia: ( )

Macroangiopatia: ( ) Insuficiência coronariana ( ) Insuficiência vascular periférica

Insuficiência vascular cerebral: ( )

Doenças associadas ao DM:

( ) HAS ( ) Dislipidemia

( ) Menopausa

Tempo: \_\_\_\_\_ Tratamento: \_\_\_\_\_

Tempo de tratamento: \_\_\_\_\_

( ) Tireopatia Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

( ) Osteoporose Tratamento: \_\_\_\_\_ Tempo de tratamento: \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

Outras medicações em uso: \_\_\_\_\_

Avaliação do metabolismo ósseo (data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_):

Calcemia (corrigida): \_\_\_\_\_ mg/dL

Fosfatemia: \_\_\_\_\_ mg/dL

Calciúria: \_\_\_\_\_ mg/24h

Fosfatúria: \_\_\_\_\_ mg/24h

Densitometria óssea: osteoporose: ( ) CF ( ) CL

Osteopenia: ( ) CF ( ) CL normal: ( ) CF ( ) CL data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dados Antropométricos:

Peso Atual: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Nutricional: \_\_\_\_\_ Cc: \_\_\_\_\_

Hábitos:

Atividade Física: \_\_\_\_\_

Exposição ao Sol: \_\_\_\_\_

( ) Tabagismo Cigarros/dia: \_\_\_\_\_ tempo: \_\_\_\_\_

( ) Ex-tabagista (> 5 anos)

( ) Álcool Quantidade/frequência: \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_

*Recordatório 24 horas*

Desjejum: \_\_\_\_\_

Colação: \_\_\_\_\_

Almoço: \_\_\_\_\_

Lanche: \_\_\_\_\_

Jantar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ceia: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

Frequência alimentar

| Alimento                    | Vez /dia | Vez/semana | Vez/mês | Medida Caseira                  | Quantidade |
|-----------------------------|----------|------------|---------|---------------------------------|------------|
| Leite de vaca<br>(de sítio) |          |            |         | Copo de 250mL<br>Xicara de chá  |            |
| Leite integral              |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |
| Leite semi-desnatado        |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |
| Leite desnatado             |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |
| Leite em Pó Cálcio Plus     |          |            |         | Copo de 250mL<br>Xicara de chá  |            |
| Leite com café              |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |
| Leite com achocolatado      |          |            |         | Copo de 250mL<br>Xicara de chá  |            |
| Café infusão                |          |            |         | Xicara de café<br>Xicara de chá |            |
| Cha Matte                   |          |            |         | Xicara de chá                   |            |
| Chá preto                   |          |            |         | Xicara de chá                   |            |
| Outros tipos de chá         |          |            |         |                                 |            |
| Queijo Mussarela            |          |            |         | Fatia média                     |            |
| Queijo prato                |          |            |         | Fatia média                     |            |
| Queijo fresco               |          |            |         | Fatia média                     |            |
| Queijo Minas                |          |            |         | Fatia média                     |            |
| Queijo trancinha            |          |            |         | Fatia média                     |            |
| Tofu                        |          |            |         | Colher de sopa                  |            |
| Outros                      |          |            |         |                                 |            |
| Ricota                      |          |            |         | Colher de sopa                  |            |
| Requeijão                   |          |            |         | Colher de sopa                  |            |
| logurte (pote)<br>sabores   |          |            |         | Pote                            |            |
| logurte natural             |          |            |         | Pote                            |            |

|                           |  |  |  |                                   |  |
|---------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|
| Coalhada                  |  |  |  | Copo de 250mL                     |  |
| logurte para beber        |  |  |  | Pote                              |  |
| Outros                    |  |  |  |                                   |  |
| Espinafre cozido          |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Couve cozida              |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Brócolis cozido           |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Escarola crua             |  |  |  | Colher de sopa<br>Pires de chá    |  |
| Rúcula crua               |  |  |  | Colher de sopa<br>Pires de chá    |  |
| Agrião cru                |  |  |  | Colher de sopa<br>Pires de chá    |  |
| Atum em conserva          |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Sardinha em conserva      |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Feijão                    |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Ervilhas                  |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Lentilha                  |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Soja                      |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Carne bovina              |  |  |  | Bife médio                        |  |
| Carne de Frango           |  |  |  | Filé médio                        |  |
| Aveia em flocos           |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Aveia (farelo)            |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Farelo de trigo           |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Pão francês               |  |  |  | Unidade                           |  |
| Pão de forma              |  |  |  | Fatia                             |  |
| Pão de forma integral     |  |  |  | Fatia                             |  |
| Pão de leite<br>(hot dog) |  |  |  | Unidade pequena<br>Unidade grande |  |
| Pão caseiro               |  |  |  | Fatia                             |  |
| Creme de leite            |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Sorvete Diet<br>(leite)   |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Refrigerante comum        |  |  |  | Copo de 250 mL                    |  |
| Refrig Diet               |  |  |  | Copo de 250 mL                    |  |

**Anexo 5**

Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia  
Protocolo de Avaliação - Grupo Controle

Dados Pessoais:

Nome: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_  
Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino  
Raça: ( ) Branca ( ) Não branca (oriental, negra, pardo, etc)  
Estado civil: ( ) solteiro ( ) casado  
Escolaridade: ( ) 1º incompleto ( ) 1º completo ( ) 2º incompleto ( ) 2º completo  
( ) Superior completo ( ) Superior incompleto ( ) analfabeto  
Profissão: \_\_\_\_\_  
Número de gestações completas: ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ou mais  
Ambulatório no qual faz acompanhamento: \_\_\_\_\_

Doenças:

( ) HAS ( ) Dislipidemia ( ) Menopausa tempo: \_\_\_\_\_  
Tratamento/ tempo: \_\_\_\_\_  
( ) Tireopatia Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Tratamento: \_\_\_\_\_  
Outros: \_\_\_\_\_  
Outras medicações em uso: \_\_\_\_\_  
Em uso de cálcio (não por problema ósseo) \_\_\_\_\_  
Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_

Avaliação do metabolismo ósseo (data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_):

Proteínas totais e frações: \_\_\_\_\_  
Calcemia (corrigida): \_\_\_\_\_ mg/dL  
Fosfatemia: \_\_\_\_\_ mg/dL  
Calciúria: \_\_\_\_\_ mg/24h data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Fosfatúria: \_\_\_\_\_ mg/24h data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Densitometria óssea: osteoporose: ( ) CF ( ) CL  
Osteopenia: ( ) CF ( ) CL normal: ( ) CF ( ) CL

Dados Antropométricos:

Peso Atual: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

---

Diagnóstico Nutricional: \_\_\_\_\_ Cc: \_\_\_\_\_

Hábitos:

Atividade Física: \_\_\_\_\_

Exposição ao Sol: \_\_\_\_\_

( ) Tabagismo Cigarros/dia: \_\_\_\_\_ ( ) Ex-tabagista

( ) Álcool Quantidade/freqüência: \_\_\_\_\_

*Recordatório 24 horas*

Desjejum: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Colação: \_\_\_\_\_

Almoço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Lanche: \_\_\_\_\_

Jantar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ceia: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Freqüência alimentar

| Alimento                    | Vez /dia | Vez/semana | Vez/mês | Medida Caseira                  | Quantidade |
|-----------------------------|----------|------------|---------|---------------------------------|------------|
| Leite de vaca<br>(de sítio) |          |            |         | Copo de 250mL<br>Xicara de chá  |            |
| Leite integral              |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |
| Leite semi-desnatado        |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |
| Leite desnatado             |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |
| Leite em Pó Cálcio Plus     |          |            |         | Copo de 250mL<br>Xicara de chá  |            |
| Leite com café              |          |            |         | Copo de 250 mL<br>Xicara de chá |            |

|                           |  |  |  |                                 |  |
|---------------------------|--|--|--|---------------------------------|--|
| Leite com achocolatado    |  |  |  | Copo de 250mL<br>Xícara de chá  |  |
| Café infusão              |  |  |  | Xícara de café<br>Xícara de chá |  |
| Chá Matte                 |  |  |  | Xícara de chá                   |  |
| Chá preto                 |  |  |  | Xícara de chá                   |  |
| Outros tipos de chá       |  |  |  |                                 |  |
| Queijo Mussarela          |  |  |  | Fatia média                     |  |
| Queijo prato              |  |  |  | Fatia média                     |  |
| Queijo fresco             |  |  |  | Fatia média                     |  |
| Queijo Minas              |  |  |  | Fatia média                     |  |
| Queijo trancinha          |  |  |  | Fatia média                     |  |
| Tofu                      |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Outros                    |  |  |  |                                 |  |
| Ricota                    |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Requeijão                 |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| logurte (pote)<br>sabores |  |  |  | Pote                            |  |
| logurte natural           |  |  |  | Pote                            |  |
| Coalhada                  |  |  |  | Copo de 250mL                   |  |
| logurte para beber        |  |  |  | Pote                            |  |
| Outros                    |  |  |  |                                 |  |
| Espinafre cozido          |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Couve cozida              |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Brócolis cozido           |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Escarola crua             |  |  |  | Colher de sopa<br>Pires de chá  |  |
| Rúcula crua               |  |  |  | Colher de sopa<br>Pires de chá  |  |
| Agrião cru                |  |  |  | Colher de sopa<br>Pires de chá  |  |
| Atum em conserva          |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Sardinha em conserva      |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Feijão                    |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Ervilhas                  |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Lentilha                  |  |  |  | Colher de sopa                  |  |
| Soja                      |  |  |  | Colher de sopa                  |  |

|                           |  |  |  |                                   |  |
|---------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|
| Carne bovina              |  |  |  | Bife médio                        |  |
| Carne de Frango           |  |  |  | Filé médio                        |  |
| Aveia em flocos           |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Aveia (farelo)            |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Farelo de trigo           |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Pão francês               |  |  |  | Unidade                           |  |
| Pão de forma              |  |  |  | Fatia                             |  |
| Pão de forma integral     |  |  |  | Fatia                             |  |
| Pão de leite<br>(hot dog) |  |  |  | Unidade pequena<br>Unidade grande |  |
| Pão caseiro               |  |  |  | Fatia                             |  |
| Creme de leite            |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Sorvete Diet<br>(leite)   |  |  |  | Colher de sopa                    |  |
| Refrigerante comum        |  |  |  | Copo de 250 mL                    |  |
| Refrigerante Diet         |  |  |  | Copo de 250 mL                    |  |



**Anexo 6-** Grau de Instrução dos grupos

| Grupos          | Escolaridade          |                     |                       |                     |                        |                      |
|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|----------------------|
|                 | 1º grau<br>incompleto | 1º grau<br>completo | 2º grau<br>incompleto | 2º grau<br>completo | Superior<br>incompleto | Superior<br>completo |
| <b>Controle</b> | 0                     | 6%                  | 6%                    | 33%                 | 17%                    | 50%                  |
| <b>DM 1</b>     | 12%                   | 0                   | 0                     | 64%                 | 12%                    | 12%                  |
| <b>DM 2</b>     | 24%                   | 40%                 | 12%                   | 16%                 | 8%                     | 0                    |

**Anexo 7 - Alimentos de maior consumo diário por grupo**

| <b>Alimento</b>               | <b>Controle (%)</b> | <b>DM 1 (%)</b> | <b>DM 2 (%)</b> |
|-------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Feijão                        | 61                  | 88              | 80              |
| Pão francês                   | 50                  | 68              | 80              |
| Café infusão                  | 56                  | 48              | 76              |
| Leite com café                | 28                  | 60              | 56              |
| Leite desnatado               | 28                  | 56              | 56              |
| Carne bovina                  | 22                  | 36              | 36              |
| Leite integral                | 28                  | 20              | 24              |
| Leite com achocolatado        | 28                  | 20              | 8               |
| Outros tipos de chás          | 17                  | 4               | 8               |
| Leite integral (puro de vaca) | 0                   | 12              | 8               |
| Chá matte                     | 0                   | 8               | 8               |
| Queijo mussarela              | 11                  | 0               | 8               |
| Refrigerante diet             | 6                   | 4               | 8               |
| Queijo fresco                 | 11                  | 4               | 0               |
| logurte pote sabores          | 17                  | 0               | 0               |
| Pão de leite                  | 6                   | 8               | 0               |
| Refrigerante comum            | 17                  | 0               | 0               |
| Leite semi-desnatado          | 11                  | 0               | 0               |
| Requeijão                     | 6                   | 0               | 4               |
| Aveia flocos                  | 6                   | 4               | 0               |
| Chá preto                     | 0                   | 0               | 4               |
| Queijo minas                  | 0                   | 4               | 0               |
| Rúcula                        | 0                   | 4               | 0               |
| Soja                          | 0                   | 0               | 4               |
| Aveia flocos                  | 6                   | 4               | 0               |
| Farelo de trigo               | 6                   | 0               | 0               |
| Pão de forma                  | 6                   | 0               | 0               |
| Pão de forma integral         | 6                   | 0               | 0               |

**Anexo 8 - Alimentos de maior consumo semanal por grupo**

| <b>Alimento</b>        | <b>Controle (%)</b> | <b>DM 1 (%)</b> | <b>DM 2 (%)</b> |
|------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Carne de frango        | 83                  | 92              | 88              |
| Carne bovina           | 72                  | 64              | 56              |
| Couve cozida           | 67                  | 40              | 52              |
| Rúcula                 | 56                  | 36              | 48              |
| Queijo mussarela       | 61                  | 48              | 36              |
| Refrigerante diet      | 33                  | 44              | 40              |
| Queijo fresco          | 33                  | 28              | 32              |
| Requeijão              | 39                  | 24              | 44              |
| Brócolis cozido        | 45                  | 24              | 16              |
| Pão francês            | 50                  | 24              | 12              |
| logurte pote sabores   | 28                  | 28              | 12              |
| Escarola crua          | 17                  | 8               | 28              |
| Leite integral         | 6                   | 12              | 36              |
| Pão de forma           | 22                  | 24              | 16              |
| Refrigerante comum     | 39                  | 4               | 16              |
| Chá matte              | 17                  | 16              | 20              |
| Agrião                 | 17                  | 12              | 20              |
| Sardinha               | 28                  | 8               | 16              |
| Ervilha                | 28                  | 16              | 8               |
| Pão caseiro            | 11                  | 20              | 16              |
| Café infusão           | 17                  | 20              | 4               |
| Feijão                 | 28                  | 4               | 12              |
| Pão forma integral     | 17                  | 8               | 16              |
| Pão de leite           | 6                   | 8               | 24              |
| logurte para beber     | 17                  | 8               | 12              |
| Espinafre              | 0                   | 12              | 20              |
| Outros tipos de chá    | 11                  | 8               | 12              |
| Queijo prato           | 6                   | 12              | 12              |
| Queijo minas           | 11                  | 8               | 12              |
| Leite com achocolatado | 22                  | 4               | 4               |

---

|                         |    |    |    |
|-------------------------|----|----|----|
| Aveia em flocos         | 17 | 12 | 0  |
| Leite semi desnatado    | 11 | 0  | 12 |
| Atum em conserva        | 17 | 4  | 4  |
| Creme de leite          | 22 | 4  | 0  |
| Sorvete                 | 11 | 8  | 4  |
| Lentilha                | 17 | 4  | 0  |
| Aveia farelo            | 11 | 0  | 8  |
| Leite com café          | 1  | 8  | 4  |
| Leite desnatado         | 0  | 4  | 8  |
| Leite em pó cálcio plus | 11 | 0  | 4  |
| Coalhada                | 0  | 4  | 8  |
| Leite do sítio          | 0  | 4  | 4  |
| Chá preto               | 6  | 4  | 0  |
| Ricota                  | 0  | 0  | 8  |
| Farelo de trigo         | 0  | 4  | 0  |

---