

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Fatores dietéticos relacionados ao desenvolvimento
do Diabetes tipo 1: uma revisão integrativa**

Marina Mendonça Cavalin

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso I - 0060028, da turma 76, como requisito parcial para a graduação no curso de Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero



**São Paulo
2022**

Marina Mendonça Cavalin

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso I - 0060028, da turma 76, como requisito parcial para a graduação no curso de Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero

São Paulo

2022

AGRADECIMENTOS

Não há forma possível de iniciar meus agradecimentos falando de alguém que não seja Deus. Não somente por ter me guiado desde a escolha do curso, a entrada na universidade e toda a trajetória nela, mas por ter estado ao meu lado e me conduzido desde sempre, e principalmente desde o meu diagnóstico de Diabetes tipo 1 e, além disso, ter me capacitado e me direcionado ao curso em que poderei exercer a minha profissão ajudando outras pessoas com a mesma condição que eu.

Em segundo lugar, agradeço aos meus pais, Henio e Christina, que desde sempre me deram todo o apoio, em todos os sentidos, para ir atrás dos meus sonhos e sempre estiveram ao meu lado para me incentivar, aconselhar, alertar e exortar. Nada seria possível sem vocês. Agradeço por serem também os responsáveis por tornar tudo o que estou vivendo hoje possível, e por serem meus maiores exemplos.

Agradeço à minha irmã, Milena, que sempre esteve disposta a me ajudar, me ouvir e me auxiliar não só no período da faculdade, com sua paciência e boa vontade, mas durante toda a minha vida. Nada disso seria igual sem você.

Agradeço ao meu professor e orientador, Marcelo, por me auxiliar de forma excepcional e por ser uma das minhas maiores inspirações na Nutrição.

Por fim, agradeço a todos que fazem parte do meu sonho de viver a fim de poder ajudar a tornar a vida de pessoas com Diabetes tipo 1 um pouco menos exaustiva através da Nutrição e da Educação em Diabetes e torcem por mim. Todos têm um lugar guardado em meu coração e fazem parte dessa conquista.

Cavalin MC. Fatores dietéticos relacionados às causas do desenvolvimento do Diabetes tipo 1: uma revisão integrativa [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2022.

RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma condição autoimune caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, que provoca um quadro de hiperglicemia crônica e acomete de 5 a 10% de toda população com diagnóstico de diabetes. No que concerne aos mecanismos fisiopatológicos, destacam-se a constituição genética do indivíduo e os fatores ambientais (por exemplo, perfil da microbiota intestinal e padrão alimentar), os quais atuam no desenvolvimento da autoimunidade. O objetivo do presente trabalho foi analisar, por meio de uma revisão integrativa, os fatores dietéticos que indicam maior risco ou proteção para o desenvolvimento do DM1 em indivíduos com ou sem pré-disposição à autoimunidade das células beta pancreáticas. Foi realizada pesquisa de artigos científicos por meio das bases Scielo, PubMed e Lilacs, no período de dezembro de 2021 a julho de 2022, selecionando artigos publicados a partir do ano de 2007, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram incluídos estudos que englobam associação entre o desenvolvimento do DM1 e aleitamento materno, exposição ao leite de vaca, concentração sérica de vitamina D e perfil plasmático de ácidos graxos. Foram selecionados 12 estudos, incluindo estudos caso-controle, coortes prospectivas e estudos quantitativos. Foram observadas associações a respeito do leite materno e sua função protetora contra o DM1 em quatro estudos, enquanto os mesmos estudos revelaram que a introdução ao leite de vaca pode ser um fator de risco para essa condição clínica. Foi encontrada associação entre baixa concentração sérica de vitamina D durante a gestação e o desenvolvimento de DM1 em um estudo, enquanto em outro estudo não foi verificado tal fato. O mesmo ocorreu em relação aos ácidos graxos poli-insaturados, com estudos mostrando resultados contraditórios. Dessa forma, conclui-se que existem fatores desde a gestação até a introdução alimentar da criança que estão relacionados à expressão ou não dessa condição autoimune, juntamente com outras características que culminarão no diagnóstico. Porém, considerando resultados e conclusões ainda divergentes, se faz necessária a realização de mais estudos para melhor

compreensão e aprofundamento em tais temas, visando a possibilidade de desenvolvimento de futuras ferramentas para intervenção precoce e prevenção do desenvolvimento do DM1.

PALAVRAS-CHAVE: diabetes mellitus tipo 1, padrão dietético, autoimunidade, amamentação, leite de vaca, ácidos graxos poli-insaturados, vitamina D.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (T1D) is an autoimmune condition characterized by the destruction of pancreatic beta cells, which causes chronic hyperglycemia and affects 5 to 10% of the entire population diagnosed with diabetes. Regarding the pathophysiological mechanisms, the individual's genetic constitution and environmental factors (eg, intestinal microbiota profile and dietary pattern) stand out, which act in the development of autoimmunity. The objective of the present study was to analyze, through an integrative review, the dietary factors that indicate greater risk or protection for the development of T1D in individuals with or without a predisposition to pancreatic beta-cell autoimmunity. A search for scientific articles was carried out through the Scielo, PubMed and Lilacs databases, from December 2021 to July 2022, selecting articles published from the year 2007, in Portuguese and English. Studies that include the association between the development of T1D and breastfeeding, exposure to cow's milk, serum concentration of vitamin D and plasma fatty acid profile were included. Twelve studies were selected, including case-control studies, prospective cohorts and quantitative studies. Associations regarding breast milk and its protective function against T1D were observed in four studies, as well as these studies indicate while the same studies revealed that the introduction to cow's milk was revealed to be a risk factor for the condition. An association was found between low serum vitamin D concentration during pregnancy and the development of T1D in one study, while in another study this fact was not verified. The same occurred concerning polyunsaturated fatty acids, with studies showing contradictory results. Thus, it is concluded that there are factors from pregnancy to the food introduction of the child that are related to the expression or not of this autoimmune condition, along with other

characteristics that will culminate in the diagnosis. However, considering results and conclusions that are still divergent, it is necessary to carry out more studies to better for a better understanding of such themes, aiming at the possibility of developing future tools for early intervention and prevention of the development of DM1.

KEYWORDS: type 1 diabetes, dietary pattern, autoimmunity, breastfeeding, cow's milk, polyunsaturated fatty acids, vitamin D.

LISTA DE ABREVIACÕES

- Anti-GAD - Autoanticorpo anti-decarboxilase do ácido glutâmico
CAD - Cetoacidose diabética
DCCT - *Diabetes Control and Complication Trial*
DHA - Ácido docosahexaenoico
DIPP - *Diabetes Prediction and Prevention Study*
DM1 - Diabetes mellitus tipo 1
EPA - Ácido eicosapentaenoico
HbA1c - Hemoglobina glicada
HLA - Antígeno leucocitário humano
IAA - Autoanticorpos anti-insulina
IA-2 - Anti-tirosina fosfatase
ICA - Autoanticorpos citoplasmáticos anti-ilhotas
IL-2 - Interleucina 2
OR - Razão de probabilidade (Odds Ratio)
VDR - Receptor de calcitriol
25-OH D - 25-hidroxi-vitamina D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	12
3. METODOLOGIA	13
4. RESULTADOS	14
4.1. Aleitamento materno	18
4.2. Leite de vaca	21
4.3. Ácidos graxos poli-insaturados	23
4.4. Vitamina D	25
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO	31
7. IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO	32
8. REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma condição caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas e consequente hiperglicemia crônica. Tal condição requer tratamento contínuo com estratégias multifatoriais de redução de complicações por meio do controle glicêmico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Essa forma de diabetes acomete 5-10% de toda a população diagnosticada com diabetes, e é confirmada por meio da presença de dois ou mais marcadores autoimunes, incluindo autoanticorpos da célula beta e autoanticorpo anti-decarboxilase do ácido glutâmico (Anti-GAD), insulina, anti-tirosina fosfatase (IA-2) e transportador de zinco 8, além de apresentar forte associação com o antígeno leucocitário humano (HLA) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

A destruição autoimune das células beta em um indivíduo com DM1 se deve a múltiplos fatores genéticos e ambientais, os quais ainda não foram completamente elucidados; porém, sabe-se que infecções virais, o perfil da microbiota intestinal e o padrão alimentar estão envolvidos no desenvolvimento da autoimunidade, além da maior predisposição para outros tipos de doenças autoimunes entre os indivíduos com diagnóstico de DM1 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). A taxa e a progressão de destruição das células beta pancreáticas nesses indivíduos têm velocidade variável e individual, ocorrendo majoritariamente em crianças e jovens, mas também atingindo adultos na forma do diabetes tipo LADA (*Latent autoimmune diabetes in adults*) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). A primeira manifestação do DM1 pode variar, porém, a ocorrência da cetoacidose diabética (CAD) como evento desencadeador do diagnóstico é comum, principalmente entre crianças; em adultos, que têm o diagnóstico tardio do DM1, costuma-se ocorrer prolongamento da função das células beta, o que evita o quadro de cetoacidose (USHER-SMITH et al., 2012).

A CAD é uma situação caracterizada pela tríade de hiperglicemia, acidose e cetose, em que ocorre redução da insulinemia e aumento da secreção de hormônios contrarreguladores (cortisol, catecolaminas e glucagon), responsáveis por inibir a ação da insulina, desencadeando o aumento da produção de glicose pelo fígado e rim, concomitante à redução da captação de glicose pelos tecidos periféricos no corpo

(USHER-SMITH et al., 2012). Todos esses fatores resultam em hiperosmolaridade e hiperglicemia, que, de acordo com o nível de insuficiência insulínica, provoca piores desfechos clínicos, como a lipólise, em que ocorre liberação de ácidos graxos não esterificados na corrente sanguínea e posterior oxidação em corpos cetônicos pelo fígado, gerando o quadro de acidose metabólica. A partir disso, existe perda de eletrólitos e fluidos, diurese osmótica e desidratação. A depender da gravidade do quadro, a cetoacidose diabética pode evoluir para estase gástrica, choque hipovolêmico e morte (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

De acordo com REWERS et al. (2012), a incidência de CAD em jovens, no momento do diagnóstico, aumentou em 55%, entre 1998 e 2012, o que pode ser explicado, segundo os autores, pelo acesso precário ao serviço de saúde em alguns países e baixa conscientização da sociedade e dos profissionais de saúde sobre o diabetes. Tais fatores levam ao atraso no início do tratamento, provocando mais facilmente o quadro de cetoacidose que, na maioria das vezes, poderia ser evitado, uma vez que os sintomas são clássicos. Essa é a principal causa de mortalidade em crianças com DM1, sendo também associada ao aumento da morbidade e gastos pelo sistema de saúde. Além disso, o desenvolvimento de cetoacidose se associa a menor função residual de células beta e incidência de transtornos psiquiátricos em crianças (USHER-SMITH et al., 2012).

O tratamento do DM1 é, essencialmente, composto por terapia com insulina exógena, uma vez que esse distúrbio metabólico se caracteriza pela ausência parcial ou total de sua secreção. Além do controle glicêmico, a insulinoterapia contribui para o controle de outras condições metabólicas, como hipertrigliceridemia e catabolismo tecidual. A terapia com insulina era realizada por meio de duas injeções por dia para prevenir quadros de CAD durante as seis a sete décadas após a descoberta da insulina (1921) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022), porém, nas últimas décadas, a terapia intensiva de insulina, com múltiplas injeções, mostrou associação com a melhora de parâmetros laboratoriais relacionados ao controle glicêmico, como hemoglobina glicada (HbA1c), além de atenuação das complicações em longo prazo causadas pela condição, como doenças cardiovasculares (NATHAN et al., 2005). Foi demonstrado pelo *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT), estudo randomizado e multicêntrico, que investigou a relação do tratamento intensivo com insulina e a redução de complicações pelo Diabetes, diminuição de 42% do risco de

um primeiro evento cardiovascular devido à insulinoterapia intensiva quando comparado ao tratamento convencional, bem como redução de risco da ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por doença cardiovascular em 57% (CLEARY et al., 2006). Diminuição nas complicações microvasculares em 50% também foram evidenciadas por meio de tratamento intensivo com insulina durante seis anos (SAUL GENUTH et al., 2002).

Por outro lado, a hipoglicemia é o principal efeito adverso do tratamento com insulina (SILBERT et al., 2018), caracterizada por glicemia abaixo dos valores normais. A frequência de eventos hipoglicêmicos, sejam graves (< 54 mg/dL) ou não graves (< 70 mg/dL) é proporcional à redução dos valores de hemoglobina glicada (<7%). A terapia intensiva com insulina demonstrou, no DCCT, um aumento de até três vezes em eventos hipoglicêmicos graves e ganho de peso. Fatores como ingestão alimentar irregular (ausência de rotina alimentar), monitorização pouco frequente da glicemia, exercícios não planejados e ingestão excessiva de álcool também são fatores de risco relacionados ao aumento da frequência de hipoglicemias e sequelas graves (SAUL GENUTH et al., 2002).

De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), 537 milhões de pessoas vivem com diabetes. Dentro dessa parcela da população, equivalente a mais de 9% da população mundial, 5-10% lidam com o DM1, sendo estimado que cerca de 90.000 crianças e jovens são diagnosticados anualmente com tal condição, considerando que sua incidência vem aumentando nos últimos anos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2022). As regiões mais afetadas são os países escandinavos, seguido pela Europa, América do Norte, Austrália e Brasil. Considerando todo o continente americano, a incidência de DM1 é de 20 a cada 100.000 habitantes, resultado estatisticamente significante (MOBASSERI et al., 2022). Países da Ásia são os com menor incidência de DM1, sendo considerada uma condição rara, fato que pode estar relacionado à menor susceptibilidade a esta condição, dada por menor prevalência do desenvolvimento de fatores de risco genéticos na população, como genótipos de HLA, por exemplo. (TUOMILEHTO, 2013).

Outros fatores relacionados ao rastreio e desenvolvimento do DM1 podem variar entre os países, considerando a indisponibilidade de testes laboratoriais que analisem a concentração de glicose no sangue ou na urina da população e/ou a

precariedade dos sistemas de saúde. Em relação ao desenvolvimento do DM1, gatilhos para a autoimunidade das células beta ainda vêm sendo estudados, considerando as diferenças geográficas, epidemiológicas e de acesso à saúde. Dessa forma, infecções e doenças diferem entre os países, assim como imunização de rebanho, por exemplo. Segundo KATSAROU et al. (2017), na Rússia, crianças que apresentaram maior número de infecções durante a infância, desenvolveram menor risco para autoimunidade das células beta pancreáticas quando comparadas às crianças com risco genético equivalente, mas com menor número de infecções durante a vida. Segundo os autores, isso se dá pela “hipótese da higiene”, melhor elucidada por REWERS et al. (2012), na qual avulta-se a presença de associação entre o aumento da incidência de condições autoimunes e melhoria das condições de higiene da população. Dessa forma, as crianças não seriam expostas à infecções que são esperadas na infância, prejudicando o desenvolvimento do sistema imune de forma natural e adequada, o que culminaria em maior risco de ocorrência de doenças, incluindo as autoimunes.

Como exposto anteriormente, o DM1 pode se desenvolver em qualquer momento da vida, porém, todas as populações apresentaram aumento na incidência com a transição para a puberdade, especificamente até 14 anos (TUOMILEHTO, 2013). Em relação ao sexo, indivíduos do sexo feminino tendem a apresentar o pico de incidência mais cedo em comparação àqueles do sexo masculino, mas essa taxa se inverte após a puberdade, com o sexo masculino mantendo a incidência mais elevada até os 35 anos de idade (KATSAROU et al., 2017). Homens apresentaram, de acordo com ROGERS et al. (2017) incidência de DM1 de 26,1 a cada 100.000 habitantes, ao passo que mulheres tiveram incidência de 19,7 a cada 100.000 habitantes.

Ao considerar os diferentes fatores que podem estar envolvidos no desenvolvimento do DM1, sabe-se que, além da predisposição genética e histórico familiar de DM1 ou DM2 (SIPETIC et al., 2002), fatores ambientais têm se mostrado presentes em estudos nas últimas décadas, podendo ser consideradas questões ligadas à microbiota intestinal, a qual tem participação no metabolismo da glicose e de lipídeos, além de influenciar em fatores da imunidade. Interligados com o desenvolvimento da microbiota, estão o tipo de parto e o uso de antibióticos. Outro fator são as infecções virais, sobretudo enteroviroses, que podem, em humanos,

manifestar tropismo viral para ilhotas pancreáticas, além de infecções respiratórias em crianças, com até seis meses de vida, terem sido associadas ao aumento do risco de autoimunidade das ilhotas pancreáticas. (REWERS et al., 2016.)

Diante dos diversos fatores supramencionados, os quais podem estar ligados, direta ou indiretamente, à autoimunidade de células beta pancreáticas, metabolismo da glicose e, consequentemente do controle glicêmico, aventa-se que o padrão alimentar pode representar relevante gatilho para o desenvolvimento do DM1 por meio de mecanismos que envolvem a alteração da composição da microbiota intestinal em humanos, afetando a imunidade intestinal (HAN et al., 2018). Nesse contexto, constata-se que o tempo de amamentação se apresenta como fator protetor (VIRTANEN, 2016), além da concentração plasmática de ácidos graxos poli-insaturados, como o ácido linoleico, se mostrarem inversamente associados ao desenvolvimento desta condição (VIRTANEN, 2010) Em contrapartida, a ingestão de leite de vaca está associada à autoimunidade de células betas em indivíduos com susceptibilidade ao DM1 conferida pelo HLA (LAMB et al., 2015). A concentração sérica de vitamina D baixa da mãe da criança com susceptibilidade ao DM1, durante a gestação, pode estar relacionada ao desenvolvimento dessa condição clínica (SORENSEN et al., 2012).

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é analisar, por meio de uma revisão integrativa, os fatores dietéticos que indicam maior risco ou proteção para o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 1 em indivíduos com ou sem pré-disposição à autoimunidade das células beta pancreáticas.

3. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho, optou-se por seguir o modelo de revisão integrativa da literatura, método de avaliação de dados de forma simultânea (ATALLAH, CASTRO, 1997), que permite diferenciar a presença ou ausência de evidências em relação ao assunto pesquisado, assim como a relação entre os fatores analisados; nesse caso, os fatores dietéticos evidenciados na literatura que se relacionam ao desenvolvimento do DM1. Foram seguidos critérios para seleção dos artigos utilizados no trabalho, que serão apresentados a seguir.

A pesquisa de dados bibliográficos foi realizada entre dezembro de 2021 e junho de 2022, por meio das bases SCIELO, PUBMED e LILACS. Foram considerados artigos publicados a partir de 2007, na língua inglesa e portuguesa, sendo incluídos apenas estudos realizados em humanos, excluindo-se estudos com animais e células (*in vitro*). Não foram estabelecidos limites de idade para os estudos. Foram utilizados os descritores *type 1 diabetes, dietary factors ou dietary components com breastfeeding, fatty acids, cow's milk, vitamin D, polyunsaturated fatty acid*.

Para a seleção dos estudos, foram identificados aqueles que não continham pelo menos um descritor selecionado para a busca ou que possuíssem palavras que não se relacionavam com a pesquisa; estes foram excluídos. Depois disso, por meio da leitura do resumo dos artigos, foi possível identificar populações que pudesse interferir na análise dos fatores do presente trabalho, como indivíduos com câncer, excluindo-se também tais estudos.

Na extração de dados dos artigos selecionados previamente, foi elaborada uma tabela com as seguintes informações: título; autores; tipo de estudo; duração do estudo; tamanho da amostra; população de estudo; critérios de inclusão e exclusão; fator dietético analisado; efeito no desenvolvimento do DM1; análise estatística; resumos dos resultados e avaliação do desfecho de cada estudo.

4. RESULTADOS

Considerando a busca pelos artigos de acordo com as bases de dados selecionadas, foram encontrados 209 artigos no total. Tais estudos se dividiram nos principais temas do presente trabalho: amamentação (26), leite de vaca (28), ácidos graxos (108), vitamina D (73). Entre eles, cerca de 40 foram selecionados para leitura completa, uma vez que, grande parte dos artigos encontrados, se voltava para Diabetes Mellitus tipo 2, não era um estudo com intervenção ou se classificava como revisão de literatura e/ou não revelava comprovação fidedigna em relação à autoimunidade das células beta da amostra do estudo, aumentando a chance de enviesamento dos resultados. Por fim, 12 estudos apresentaram delineamento, seguimento e caracterização adequada para serem incluídos na presente revisão, estando sumarizados na **tabela 1**.

Apesar dos artigos apresentarem diferentes fatores dietéticos, todos se assemelham em terem como principal objetivo a busca por associação entre o desenvolvimento de autoimunidade das células beta e/ou DM1 entre crianças que podem ou não ter histórico familiar dessa condição e predisposição genética. Entre os artigos, foram realizadas coortes prospectivas, assim como estudos longitudinais e observacionais e caso controle, na maioria das vezes realizados com crianças e adolescentes com susceptibilidade ao DM1 conferida por HLA, teste genético ou participantes de maiores estudos populacionais sobre DM1, como o DAISY (*Diabetes Autoimmunity Study in the Young*), o DIPP (*Diabetes Prediction and Prevention Study*) e o Australian T1D (*Type 1 Diabetes Gut Study*).

Considerando a vasta participação de crianças nos estudos selecionados e a necessidade de saber o histórico de ingestão alimentar de tais indivíduos, grande parte deles teve a intervenção caracterizada por questionários aos pais ou responsáveis legais em relação ao objeto de pesquisa, como: introdução e frequência de exposição ao leite de vaca, ingestão de grupos alimentares específicos, informações sobre aleitamento materno, entre outros. Por outro lado, outros estudos realizaram acompanhamento por meio de análise da concentração sérica de ácidos graxos e de vitamina D, pois, diferentemente da busca por informações sobre ingestão

alimentar por meio de questionários, tais dados podem ser obtidos por meio de exames laboratoriais.

Tabela 1. Resumo dos artigos incluídos nos resultados.

Estudo	Objetivo	Amostra	Intervenção	Parâmetros bioquímicos	Resultados	Referências
Coorte prospectiva	Efeitos do aleitamento materno e idade de introdução alimentar no desenvolvimento da autoimunidade de células beta.	Crianças (n=265) com suscetibilidade a DM1 conferida por HLA-DQB ou diagnóstico clínico de DM1; idade média de 4,9 anos; nascido nos hospitais universitários de Tampere ou Oulu.	Questionário aos responsáveis de 3,6,12 e 24 meses sobre padrões de alimentação infantil em relação ao aleitamento materno, exposição à fórmulas infantis à base de leite e ingestão alimentar.	Para comprovação de DM1 ou autoimunidade: anticorpos anti-ilhota, insulina, ANTI-GAD e antígeno de ilhotas 2.	A duração do aleitamento materno total e exclusivo não foi associado à autoimunidade avançada de células β. A idade precoce de introdução de tubérculos na dieta infantil foi diretamente associado à autoimunidade avançada de células β.	VIRTANEN et al., 2011
Longitudinal e observacional	Associações entre exposição perinatal e infantil à introdução alimentar precoce à desenvolvimento de DM1.	Crianças (n= 1835), com risco genético aumentado para DM1, com passagem e desenvolvimento de DM1. Hospital em Denver, Colorado.	Entrevistas aos 3,6,9,12 e 15 meses aplicadas às mães das crianças com dados sobre introdução alimentar e frequência de consumo de leites.	Comprovação de autoimunidade por meio de genótipo HLA sérico.	Mais meses de aleitamento materno associado à diminuição de risco de DM1; duração do aleitamento materno exclusivo/parcial e idade de primeira exposição ao leite de vaca não predizem DM1; risco genético para DM1 aumentado entre 4 e 5 meses de idade.	FREDERIKSEN et al., 2013
Estudo quantitativo	Verificar a existência de relação entre desmame precoce, exposição a outros leites antes dos 6 meses de vida e desenvolvimento do DM1.	Crianças e adolescentes (n=89), idade média de 13,3 anos, peso ao nascer médio 2,95 kg, com leites antes dos 6 meses de vida e SCHDO da Saúde Municipal de Juiz de Fora.	Questionário estruturado aplicado aos pais das crianças da amostra.	-	Leite materno como fator protetor, enquanto o de vaca, fator de risco. Casos de DM1 poderiam ser evitados se crianças de até 3 meses não recebessem leite de vaca.	LEAL et al., 2012
Estudo quantitativo	Descrever o perfil dos usuários de um SCHDO e discutir a relação entre aleitamento materno da criança ou adolescente portador de DM1 e seu desenvolvimento.	Crianças e adolescentes (n= 33), idade média de 11 anos, peso ao nascer médio de 2,97 kg, com DM1 registrados no SCHDO da Saúde Municipal de Juiz de Fora.	Questionário estruturado sobre história de aleitamento materno do portador de DM1.	-	A exposição precoce ao leite de vaca pode ser determinante do DM1; 30% dos casos de DM1 poderiam ser evitados se as crianças até 3 meses não recebessem leite de vaca.	LEAL et al., 2011

Estudo	Objetivo	Amostra	Intervenção	Parâmetros bioquímicos	Resultados	Referências
Caso-controle	Estudar as associações do consumo alimentar longitudinal em crianças com o desenvolvimento de autoimunidade avançada de células beta.	Crianças (n= 1035) nascidas de 1996-2004, até 11 anos, repetidamente positivadas para autoanticorpos ou crianças com DM1, da coorte <i>Diabetes Prediction and Prevention Study</i> (DIPP). Intervenção: n=232 / Controle: n= 803	Registros alimentares de 3 dias preenchidos pelos responsáveis.	Autoanticorpos associados ao DM1 quantificados em intervalos de 3-12 meses.	Ingestão de leite de vaca e sucos de frutas podem estar relacionados ao desenvolvimento de autoimunidade avançada de células beta.	VIRTANEN et al., 2012
Caso-controle	Associação entre risco de DM1 e exposição nutricional e social em crianças de pré-escola.	Crianças recém diagnosticados com DM1 (n= 2631) durante entre 1992-1995, idade média de 1,5 anos e residentes da Alemanha, registrados no Sistema Nacional de Vigilância Hospitalar (ESPED). Intervenção: 760 / Controle: 1871	Questionário auto-padronizado aplicado aos pais.	-	Risco de DM1 inversamente proporcional à duração de aleitamento materno, à idade da criança em sua primeira exposição a fórmulas, leite de vaca ou alimento sólido. Exposição a leite de vaca habitualmente no primeiro ano de vida associado ao risco aumentado de DM1.	ROSENBAUER et al., 2007
Coorte prospectiva	Interações entre ingestão de leite de vaca, idade da exposição ao leite, genótipo HLA na autoimunidade de ilhotas e desenvolvimento de DM1.	Crianças (n= 1835) participantes do DAISY (<i>Diabetes Autoimmunity Study in the Young</i>), com risco aumentado de desenvolver DM1.	Entrevistas aos 3,6,9,12 e 15 meses de idade das crianças acompanhadas desde o nascimento e questionário de frequência alimentar (QFA).	Insulina, proteína tirosina fosfatase (IA2) e Anti-GAD.	Associação marginal entre ingestão de proteína do leite de vaca e desenvolvimento de autoimunidade em crianças com 2 ou > autoanticorpos.	LAMB et al., 2014
Coorte prospectiva	Análise da associação de diferentes ácidos graxos séricos e autoimunidade avançada de células beta em crianças com alta suscetibilidade ao DM1 (HLA-DQB1).	Crianças (n=324) com autoimunidade avançada de células beta (n=108) e crianças com autoanticorpos negativos (n=216), participantes do DIPP em Oulu ou Tampere.	Acompanhamento anual dos valores séricos de ácidos graxos das crianças.	Coleta de ácidos graxos séricos sem jejum anualmente.	Associação positiva do ácido mirístico e pentadecanoéico ao risco aumentado de autoimunidade de células beta. Associação inversa entre risco de autoimunidade e valores de ácido linoleico.	VIRTANEN et al., 2010

Estudo	Objetivo	Amostra	Intervenção	Parâmetros bioquímicos	Resultados	Referências
Coorte prospectiva	Associação entre maiores valores de ácidos graxos n-3 de cadeia longa (EPA e DHA) na gravidez e menor risco de desenvolvimento de DM1 no bebê.	Mulheres cadastradas (n=214) no Registro Norueguês de Diabetes Infantil e Registro de Nascimento da Noruega que deram à luz entre 1992-1994.	Análise sérica dos valores de lipídeos nas gestantes.	Coleta de ácidos graxos séricos na fração fosfolipídica do soro.	Sem associação entre concentrações de EPA/DHA/soma de ácidos graxos n-3/razão n-6/n-3 em gestantes e risco de DM1 na prole.	SORENSEN et al., 2012a
Coorte e caso-controle	Avaliar se níveis neonatais de 25-hidroxivitamina D estão associados ao risco de desenvolvimento de DM1 antes dos 18 anos.	Jovens nascidos na Dinamarca (n=3778) entre 1981 e 2002 e acompanhados até 2012, diagnosticados entre janeiro de 1981 e maio de 2004 (amostra caso).	Análise sérica dos valores de vitamina D neonatal da amostra (armazenada).	Mensuração de 25(OH)D nos indivíduos até uma semana após o nascimento e armazenamento da amostra.	Sem associação entre concentrações de 25(OH)D3 e risco de DM1.	JACOBSEN et al., 2016
Caso-controle	Caracterizar associações entre dieta, microbioma intestinal e produtos com ácidos graxos de cadeia curta em jovens com autoimunidade de ilhotas ou DM1.	Jovens com autoimunidade de ilhota confirmada ou DM1 (n=42) diagnosticados de 4 semanas até 2 anos e jovens (n=38) sem autoimunidade (irmão/amigo) da amostra anterior, participantes do Australian T1D Gut Study.	Questionário de frequência alimentar (QFA) dos últimos 6 meses.	Ácidos graxos plasmáticos e fecais/composição microbioma intestinal, autoimunidade de ilhotas.	Dieta de pior qualidade associada à menor diversidade de microbioma intestinal e menor ingestão de carboidratos e maior de gordura associada menores valores plasmáticos de ácidos graxos de cadeia curta em jovens com autoimunidade/DM1.	HARBISON et al., 2021
Caso-controle	Testar se concentrações séricas maternas de 25-OH D mais baixas estão associadas ao aumento de risco de DM1.	Mulheres norueguesas participantes de coorte da Noruega (n=328) com filhos que desenvolveram DM1 antes dos 15 anos (n=109) e 219 mulheres controle.	Análise sérica dos valores de vitamina D nas gestantes.	Mensuração de níveis de vitamina D durante a gestação.	Tendência a maior risco de DM1 com concentrações mais baixas de vitamina D durante a gravidez (2x maior).	SORENSEN et al., 2012b

A idade dos indivíduos participantes dos estudos selecionados apresentou variação desde crianças menores de 1 ano até jovens de 15 anos, e em todos eles foram incluídos ambos os sexos. Nos estudos que confirmaram a autoimunidade de células beta da amostra, foram realizados exames de análise do genótipo HLA e/ou

anticorpos anti-ilhota, dosagem de insulina, antígeno de ilhotas, ANTI-GAD e além de IA-2 (proteína tirosina fosfatase). Todos os estudos foram realizados dentro de centros de pesquisa, clínicas médicas ou hospitais com serviço de endocrinologia.

Aleitamento materno

Atualmente, é consenso na literatura científica o papel do aleitamento materno na prevenção de doenças em crianças, fator que se mostra relevante também na proteção contra doenças autoimunes, tal como o DM1. No estudo de VIRTANEN et al. (2012), é elucidada a associação entre amamentação exclusiva (definida pelo período em que a criança somente recebeu leite materno, água e suplementação de vitaminas e/ou minerais) e o risco de desenvolvimento do DM1 por meio de coleta de informações a respeito de crianças com dois ou mais autoanticorpos de células beta positivados ($n=235$). Além do requerimento de dados a respeito do aleitamento materno, também foi solicitada a idade de introdução a diferentes alimentos, como frutas, batata, cenoura, aveia, alimentos à base de leite, carnes, entre outros. A pesquisa de FREDERIKSEN et al. (2013) se desenvolveu de forma semelhante, porém, neste caso, buscou-se, além da idade da introdução, a frequência da exposição da criança aos grupos alimentares nos últimos três meses e tempo de aleitamento materno exclusivo. Tal pesquisa fez ajustes da amostra na análise estatística para familiares de primeiro grau com DM1, sexo, raça e etnia, além do tipo de parto, fator que também mostra correlação com o desenvolvimento de doenças autoimunes.

Diante de dois estudos com intervenções semelhantes, um realizado com crianças participantes do DIPP e outro com crianças do DAISY ($n=1835$), respectivamente, não foram encontradas associações em relação à autoimunidade avançada das células beta com o tempo de aleitamento materno exclusivo. Por outro lado, FREDERIKSEN et al. (2013) observaram que maior tempo de amamentação diminui marginalmente o risco de desenvolvimento de DM1, tendo maior relevância na redução do risco de DM1 a associação do aleitamento materno concomitante à introdução de novos alimentos. Isso foi percebido em alimentos que contêm glúten, como trigo e cevada, evidenciando que crianças que já não recebiam leite materno

quando foram introduzidas a tais alimentos demonstraram maior risco para DM1. A introdução de alimentos e a relação com o desenvolvimento do DM1 será abordada posteriormente.

Um estudo que busca a relação da interrupção precoce do aleitamento materno com o desenvolvimento do DM1 (LEAL et al., 2012) reuniu uma amostra de 89 indivíduos — crianças e adolescentes com DM1 — para coleta de dados (por meio dos pais e responsáveis legais) a respeito de fatores sociais, ambientais e alimentares, prioritariamente a respeito de amamentação. As análises dos questionários aplicados aos responsáveis revelaram associação entre o desmame precoce, a subsequente exposição a outras fontes alimentares, como fórmulas infantis e leite de vaca antes dos seis meses e o desenvolvimento de DM1. Tais resultados sugerem que o leite materno atue como fator protetor para tal condição, enquanto o leite de vaca pode ser considerado um fator de risco. Cabe mencionar que apenas 10% dos participantes foram amamentados mais de 6 meses, tempo mínimo recomendado pelo Ministério da Saúde para aleitamento materno exclusivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O mesmo ocorreu com o segundo estudo de LEAL et al. (2011), realizado no Serviço de Controle de Hipertensão, Diabetes e Obesidade (SCHDO), com 33 mães de crianças com DM1 diagnosticadas, em média, com 8,29 anos de idade, e que, em sua grande parte, não cumpriram as recomendações de aleitamento materno exclusivo no período de tempo ideal. Segundo o artigo, tal acontecimento é resultante da interação de vários fatores socioculturais, como a industrialização, a divulgação de leites industrializados, a inserção da mulher no mercado de trabalho e outros acontecimentos recorrentes na sociedade atual que dificultam a amamentação.

O estudo de ROSENBAUER et al. (2007) teve como amostra crianças diagnosticadas com DM1 entre 1992 e 1995, residentes na Alemanha, e cadastradas no ESPED, a Unidade de Vigilância Pediátrica Alemã. Os pacientes tinham idade média de 1,5 anos, contando com 760 pacientes com DM1 e 1871 para controle do estudo. Da mesma forma que os anteriores, questionários iguais aos casos e controles foram aplicados aos pais, com perguntas sobre duração do aleitamento materno e idade de introdução de substitutos do leite materno, assim como introdução a alimentos sólidos e frequência de consumo de leite de vaca antes do diagnóstico (aos pais de crianças com DM1), dados que serão discutidos posteriormente. Além disso, perguntas às mães em relação ao consumo de café e tabaco foram feitas, assim como

histórico médico e outras informações básicas em relação à criança. Para a análise, foram estimadas razões de probabilidade (OR) brutos e ajustados com IC de 95% através de modelos de regressão logística, o que possibilitou a associação entre exposições e risco de DM1. De acordo com os resultados, a duração do aleitamento materno exclusivo merece especial atenção quando relacionado à etiologia do DM1, uma vez que o risco do desenvolvimento dessa condição está inversamente relacionado à duração do aleitamento, resultado obtido por meio das estimativas de OR ajustadas e os testes de tendência. Além disso, obteve-se, por meio de regressão logística múltipla, a estimativa de proporção evitável de casos de DM1 na população caso o período adequado de aleitamento materno fosse aplicado na criança (> 5 meses); essa estimativa resultou em 19%, o que significa que o desenvolvimento do DM1 poderia ser evitado em crianças com predisposição caso fossem amamentadas por períodos mais longos.

A partir da análise dos artigos que testam a associação entre aleitamento materno e risco de desenvolvimento de DM1, é possível enxergar divergências entre os resultados, uma vez que, ao mesmo tempo que alguns obtiveram resultados positivos (FREDERIKSEN et al., 2013; LEAL et al., 2012; LEAL et al., 2011), também foram obtidos dados de não associação (VIRTANEN et al., 2011). Isso pode ocorrer por diversos motivos, considerando os tamanhos das amostras distintos, o método das pesquisas, os questionários aplicados e suas respectivas respostas e as informações que podem ser limitadas a respeito das práticas de amamentação das crianças, trazendo possíveis vieses aos resultados.

Exposição ao leite de vaca

Grande parte das pesquisas realizadas com a finalidade de analisar a relação entre aleitamento materno e DM1, já elucidadas no tópico acima, também tem uma vertente de análise da introdução de fórmulas à base de leite e/ou leite de vaca e o risco do desenvolvimento desta condição, uma vez que costuma ser o primeiro alimento a ser introduzido aos bebês posteriormente ao leite materno. Neste caso, VIRTANEN et al. (2011) afirma não haver relação entre a idade de introdução do leite de vaca e o desenvolvimento de autoimunidade, fato que está de acordo com a

maioria dos estudos de coorte anteriores e com os resultados obtidos na pesquisa de FREDERIKSEN et al. (2013) que, como discorrido, também analisou as exposições infantis e sua relação com o desenvolvimento do DM1. Em seu estudo, a idade média da primeira exposição ao leite de vaca das crianças que desenvolveram DM1 foi de 4,4 meses, enquanto das crianças que não desenvolveram DM1, foi de 3,5 meses.

Existem, porém, resultados de associação entre tais fatores, utilizando a justificativa que a albumina de soro bovino (ASB) pode contribuir na destruição de células pancreáticas, o que levaria ao desencadeamento da condição (LEAL et al., 2012). É revelado, portanto, que 30% dos casos de DM1 poderiam ser evitados se crianças, até os três meses de idade, não recebessem leite de vaca, porém tal afirmação necessita ser elucidada, uma vez que não há evidências consistentes a respeito desse fato. De qualquer forma, a introdução ao leite de vaca após o desmame do leite materno é considerado uma questão cultural, revelando, em tal estudo, que 41% da amostra de crianças com DM1 analisada ($n=89$) iniciou a introdução alimentar por meio da ingestão de leite; 24% tiveram acesso ao leite industrializado e 17% ao leite de vaca diluído; 10% foi distribuído entre leite de cabra, aveia e outros, dificultando uma análise clara da associação.

Comparando a um estudo caso-controle (VIRTANEN et al., 2012), em que crianças com autoimunidade repetidamente comprovada e pelo menos um autoanticorpo associado ao diabetes positivado — como autoanticorpos citoplasmáticos anti-ilhotas (ICA), autoanticorpos anti-insulina (IAA), autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), autoanticorpos associados a insulinoma (IA-2) — ou crianças com DM1 advindas da coorte DIPP tiveram suas informações a respeito da ingestão de leite e outros alimentos coletada, combinando com crianças controle sem DM e soronegativas (4 controles para 1 caso), os resultados mostraram-se diferentes em relação ao estudo citado anteriormente. A coleta de dados foi na forma de recordatório alimentar de três dias nas idades de três e seis meses e um até seis anos para a amostra da pesquisa, que incluía informações a respeito de vários hábitos alimentares da família e da criança, desde os tipos de alimentos consumidos em casa, até o conhecimento a respeito de sua composição. VIRTANEN et al. (2012) observaram que fórmulas infantis foram consumidas majoritariamente até 1 ano de idade, enquanto outros produtos lácteos tiveram sua ingestão progressivamente aumentada, sendo significativamente associada à

autoimunidade avançada de células beta; tal resultado se refere tanto às fórmulas quanto aos outros produtos lácteos, além de proteína e lipídios advindos de produtos de leite de vaca, com exceção do queijo e produtos lácteos azedos (como iogurtes e coalhada). Os valores de razões de probabilidade (OR) e intervalos de confiança em relação ao risco da autoimunidade das células beta pancreáticas associadas com os produtos à base de leite podem ser analisados na **tabela 2**.

Tabela 2. Risco da autoimunidade das células beta a partir do consumo de leite e derivados.

Alimento (g)	Valores	P
Produtos à base de leite de vaca	1,05 (1,00, 1,10)	0,032
Fórmulas infantis à base de leite de vaca	1,05 (1,01, 1,09)	0,017
Produtos lácteos frescos	1,05 (1,00, 1,10)	0,037
Produtos lácteos azedos	1,03 (0,97, 1,09)	0,340
Queijos	0,99 (0,87, 1,12)	0,839
Proteína de produtos lácteos frescos	1,13 (1,00, 1,26)	0,042
Gordura de todos os produtos lácteos	1,11 (1,01, 1,22)	0,028

Fonte: VIRTANEN et al., 2012.

Outro estudo de caso-controle já mencionado anteriormente (ROSENBAUER et al., 2007), também analisou a idade de introdução do leite de vaca e a quantidade comumente ingerida, podendo ser < 200, 200-400, \geq 400 mL/d, sendo esse consumo antes do diagnóstico para os casos, em crianças da pré-escola, com idade média de 1,5 anos, encontrando resultados que também revelaram uma relação de dose-resposta para o risco de DM1. Vale ressaltar que o estudo levanta a possibilidade de vieses de seleção, uma vez que a participação entre controles foi menor que em casos e pode ter ocorrido a omissão de certas informações relatadas, além de casos poderem se referir, pelo motivo de serem mais jovens em sua maioria, a um período de tempo de ingestão habitual de leite diferente dos controles. Ainda assim, a associação inversa se manteve após os devidos ajustes.

Por sua vez, a coorte prospectiva de LAMB et al. (2014) analisou crianças participantes do DAISY com risco aumentado de desenvolver DM1 ($n= 1835$) e suas respostas diante da exposição de leite de vaca, a depender da idade de ingestão e da presença do genótipo HLA. O presente estudo separou a amostra em dois grupos,

sendo um de irmãos e parentes não afetados de pacientes com DM1, recrutados até 8 anos de idade, enquanto o segundo foi composto por bebês nascidos em Denver com susceptibilidade ao DM1 confirmada por HLA, analisado em amostras de sangue do cordão umbilical. Os resultados revelaram que a ingestão de proteína do leite da vaca não se associou ao desenvolvimento da autoimunidade das células beta na amostra estudada. Entretanto, foi encontrada forte correlação entre a ingestão da proteína do leite da vaca e o genótipo HLA-DR ($p = 0,01$), comprovando que tal ingestão se relacionou ao desenvolvimento da autoimunidade em crianças com baixo ou médio risco genético de DM1. A idade em que a criança é exposta ao leite e a proteína da vaca, por sua vez, não foi significativa, com resultados mais relevantes quando a introdução foi feita em crianças de 1 ou 3 meses.

Um fator relevante de tal estudo é que, após tais resultados, a definição de autoimunidade das células beta foi redefinida como a idade da primeira vez que a criança testou positivo para um autoanticorpo e para dois ou mais em outros momentos do acompanhamento e/ou diagnóstico de DM1. Nesse caso de definição restrita, crianças que correspondiam a esses critérios compuseram uma amostra de 68 indivíduos, revelando uma interação insignificante entre ingestão de proteína do leite de vaca e o genótipo HLA ($p = 0,2$).

Por meio da presente revisão a respeito da exposição ao leite *versus* o desenvolvimento de risco aumentado para autoimunidade das células beta e o possível desencadeamento de DM1, fica nítida a divergência entre os resultados dos estudos, uma vez que tal associação é inexistente para algumas pesquisas e visível para outras. Tal divergência pode variar de acordo com características dos estudos que serão descritos na discussão, possíveis vieses e delineamentos diferentes.

Ácidos graxos poli-insaturados

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 apresentam importante ação anti-inflamatória no corpo, e sua baixa ingestão se relaciona ao padrão alimentar ocidental, (REWERS et al., 2019). A alimentação da mulher durante a gestação pode influenciar os desfechos da prole posteriormente, e no caso do DM1, pesquisas que buscam associação entre ácidos graxos séricos e risco de DM1 têm sido realizadas. Nesta

revisão, foram encontrados dois artigos que realizaram intervenções com gestantes e com jovens com autoimunidade ou DM1.

No primeiro, SORENSEN et al. (2012a) analisaram, em um estudo caso-controle, mulheres grávidas que deram à luz entre 1992-1994 na Noruega, identificadas pelo cruzamento de dados do *Norwegian Childhood Diabetes Registry* (Registro Nacional Norueguês de Diabetes na Infância), *The Medical Birth Registry of Norway* e um biobanco. De 30.000 mulheres, 119 tiveram seus filhos diagnosticados com DM1 e 89 estavam disponíveis para análise. Os controles foram selecionados aleatoriamente. A partir de análises das concentrações séricas de ácidos graxos durante a gravidez, verificou ausência de associações entre as concentrações séricas de ácido eicosapentaenoico (EPA) e de ácido docosahexaenoico (DHA) da mãe e risco de DM1 nos filhos. A soma dos ácidos graxos n-3, n-6 ou a razão n-6/n-3 também não prediz o risco de DM1 nas crianças.

Outro estudo caso-controle (HARBISON et al., 2021) analisou a associação entre dieta, microbioma intestinal e ácidos graxos de cadeia curta em jovens com autoimunidade e DM1. A pesquisa aconteceu na Austrália, com indivíduos participantes de uma coorte chamada *Australian T1D Gut Study* e a amostra foi composta por 80 participantes distribuídos em 25 diagnosticados com DM1 e média de diagnóstico de 6 meses, 17 com autoimunidade, sendo esses com média de 11,5 anos e 38 controles com média de 11,7 anos, sendo irmãos ou amigos dos casos com autoimunidade negativa. A intervenção foi por meio de questionário de frequência alimentar, coleta de sangue e fezes. A análise foi realizada distribuindo os pacientes em casos e controles e utilizando modelos lineares mistos ajustados para cada um.

Nos resultados, não houve diferença entre a ingestão alimentar de macro e micronutrientes entre os grupos, excluindo a possibilidade da associação dos ácidos graxos com a autoimunidade ou o DM1 se darem pela alimentação. A ingestão de carboidratos se relacionou com o aumento de acetato plasmático nos dois grupos — aumento de 10 g de carboidratos/dia elevou o acetato semelhantemente em casos e controle —, e a cada 5 gramas de aumento de ingestão de lipídios, o acetato também diminuiu em ambos os grupos. Foi revelada uma associação entre acetato fecal e ingestão calórica de alimentos industrializados que se comporta de forma divergente entre casos e controles. Para a amostra controle, houve redução de acetato e aumento no propionato fecal, enquanto o mesmo não ocorreu com os indivíduos com

autoimunidade ou DM1. O estudo também associou a ingestão de alimentos industrializados ou não essenciais (“junk foods”) com a piora da composição da microbiota intestinal em pacientes com DM1 ou autoimunidade, indivíduos já caracterizados por disbiose e redução da diversidade bacteriana intestinal. Porém, tal associação não se relacionou diretamente aos ácidos graxos, outro objeto de pesquisa deste estudo.

VIRTANEN et al. (2010) também analisaram a associação de diferentes ácidos graxos séricos ao desenvolvimento da condição em crianças com susceptibilidade ao DM1 por meio do acompanhamento anual de amostras séricas desses indivíduos, participantes da DIPP, com 108 crianças com autoimunidade confirmada e 216 controles. Foi encontrada associação positiva do ácido mirístico ($p = 0,011$) e pentadecanoéico ($p = 0,003$) ao risco aumentado de autoimunidade de células beta e associação inversa entre risco de autoimunidade e valores de ácido linoleico. Porém, os próprios autores atestam a necessidade de pesquisas para contestar ou confirmar tais afirmações.

Vitamina D

Por meio da compreensão do mecanismo de absorção e ação da vitamina D no corpo humano, foi evidenciado seu papel na modulação do desenvolvimento de doenças crônicas e autoimunes, uma vez que seus receptores (VDR) estão praticamente em todos os tecidos do corpo e células do sistema imunológico. Algumas das formas de ação de tal mecanismo são por meio da regulação positiva de células T, modulação do desenvolvimento de linfócitos CD4 e atenuação da síntese de citocinas do tipo 1, por exemplo. Essas citocinas atuam ativando macrófagos e células T citotóxicas, fator que pode contribuir com a destruição das células beta pancreáticas, levando ao DM1 (DANESCU et al., 2009). A morte de tais células pode, portanto, ser evitada por meio do efeito anti-inflamatório da vitamina D sérica em concentrações adequadas.

Devido a tal associação, dois estudos que testaram a relação entre vitamina D sérica e DM1 foram selecionados. O primeiro, de SORENSEN et al. (2012b), analisou valores séricos de vitamina D em gestantes e o risco de DM1 em seus filhos. A

amostra do estudo foi composta por mulheres residentes na Noruega de uma coorte já citada anteriormente na presente revisão que deram à luz entre 1992 e 1994. Estavam disponíveis 109 registros de gestações com filhos que desenvolveram DM1 antes dos 15 anos, com idade média do diagnóstico de 9 anos, e foi selecionada uma amostra de 219 indivíduos para controle. Foi analisada a última amostra sérica de 25-OH D de cada mulher, sendo a maioria do último trimestre.

Foram obtidos resultados divergentes em relação à concentração sérica de vitamina D entre casos e controles, com média de valores de 65,8 versus 73,1 nmol/L, respectivamente. Isso equivale a 18,97 e 21,08 ng/mL, respectivamente. Uma vez que a divisão dos valores de 25-OH D foi feita em quartis, os resultados apontaram que a relação dos valores séricos de vitamina D e o risco de DM1 na infância foi 2 vezes maior para crianças nascidas de mulheres com concentração sérica de 25-OH D no primeiro quartil, que considera valores < 54 nmol/L (ou 15,57 ng/mL), com 38,5% da amostra de casos e 25,1% dos controles. Mesmo nas divisões dos próximos quartis (quartil 2: > 54 nmol/L e ≤ 69 nmol/L; quartil 3: > 69 nmol/L e ≤ 89 nmol/L e quartil 4, > 89 nmol/L) , nota-se uma porção pequena da amostra que corresponde aos filhos que desenvolveram DM1 com concentrações de vitamina D mais altas, apontando apenas 15,6% dela no quarto quartil, que representa > 89 nmol/L, ou 25,6 ng/mL. Isso revela a possível relação de concentrações sérica mais baixas de vitamina D e maior propensão ao desenvolvimento de DM1. Outro estudo citado pelos autores, pertencente ao DAISY, analisou a relação entre concentração sérica de vitamina D em crianças e o risco de autoimunidade das ilhotas pancreáticas ou desenvolvimento de DM1, porém, tal associação não foi evidenciada (SIMPSON et al., 2011).

O segundo artigo, que incluiu dois estudos de diferentes delineamentos no mesmo material - um caso-coorte e um caso-controle, foi realizado com o objetivo de avaliar se os níveis neonatais de vitamina D têm associação com o risco de desenvolvimento de DM1 antes dos 18 anos de idade. Esse estudo teve sua amostra selecionada através do banco de dados do Sistema de Serviço Civil Dinamarquês (CRS), contanto que estivessem presentes dados séricos de vitaminas D, tivessem nascido entre 1981 e 2002 e sido diagnosticados até os 18 anos. A coorte contou com uma amostra de 2856 indivíduos sem DM1, o que equivale a 76%, e 912 indivíduos com DM1 (24%), enquanto o caso-controle contou com 35 casos e 47 controles. Cabe ressaltar que houve sobreposição de 349 indivíduos nos estudos, uma vez que foi

utilizado o mesmo banco de dados nacional. As análises para observar a relação dos níveis de vitamina D com o DM1 foram realizadas utilizando regressão de Cox, com todos os indivíduos com amostras ponderadas por suas probabilidades de amostragem inversas, e os resultados dos valores séricos de vitamina D foram divididos em quintis para serem analisados.

No estudo de caso-coorte, não houve associação entre os quintis de vitamina D e risco de DM1 em nenhuma análise. Porém, foi encontrada relação entre o risco de DM1 e idade gestacional, presença ou não de diabetes na gestante e etnia. No delineamento de caso-controle, também não foram encontradas associações nos modelos ajustados para risco de DM1 ou para níveis de vitamina D como uma variável contínua, incluindo ou não risco de HLA.

Diferenças entre a correlação da concentração de vitamina D e o risco do desenvolvimento de tal condição autoimune na literatura podem se dar, segundo os autores, devido às diferenças nos padrões populacionais das amostras analisadas em cada estudo. Tal assunto será abordado no próximo tópico.

5. DISCUSSÃO

Os estudos selecionados abrangem quatro assuntos que podem se relacionar ao risco de desenvolvimento de DM1 tanto como fator protetor quanto fator de risco, com diferentes resultados e delineamentos. É sabido, porém, que existem muitos fatores associados a doenças autoimunes, sobretudo DM1, o que dificulta uma análise populacional clara de indivíduos com propensão ou diagnóstico de DM1, uma vez que tais variáveis podem gerar vieses nas pesquisas.

O aleitamento materno exclusivo, primeiro tema abordado, tem revelado efeito protetor em crianças com alteração na tolerância imunológica, como DM1 ou doença celíaca. Isso foi provado em estudos selecionados na presente revisão (FREDERIKSEN et al., 2013) LEAL et al. (2012), ROSENBAUER et al. (2007)), tendo como possível justificativa a transferência de抗ígenos pelo leite materno e fatores que afetam a resposta imune dos bebês através da transferência de anticorpos secretores de imunoglobulina A, o que aumenta a proliferação de células beta e a

resposta imunológica (BORBA et al., 2017). Por outro lado, o estudo de VIRTANEN et al. (2011) não encontrou associações com o aleitamento materno exclusivo e a autoimunidade de células beta.

Outro fator digno de discussão é a participação do leite materno concomitante à introdução de novos alimentos ao bebê, neste caso, alimentos fonte de trigo ou cevada. A hipótese é que a amamentação oferece proteção contra uma resposta imune inadequada a novos抗ígenos, diante do intestino imaturo da criança (FREDERIKSEN et al., 2013)

Diante das evidências do fator protetor do leite materno, também se tem como objetivo de vários estudos a busca pela relação entre a exposição ao primeiro alimento das crianças, sendo normalmente fórmulas infantis à base de leite de vaca (ou o próprio leite) e a autoimunidade. Nesse caso, LEAL et al. (2012) mostraram o aumento do risco do desenvolvimento do DM1 por meio da exposição precoce de crianças ao leite de vaca, sugerindo que casos de DM1 poderiam ser evitados se não houvesse ingestão de leite até os três meses de idade. Ainda que o mesmo resultado tenha sido obtido nos demais estudos abordados na revisão (ROSENBAUER et al., 2007), faz-se necessária a análise de outros fatores que podem gerar confusão no momento de observar a introdução do leite na alimentação da criança, como idade da mãe no parto, a quantia de leite ingerido habitualmente, *status* social, peso elevado ao nascer, HLA confirmado, entre outros.

Todos os fatores devem ser considerados para a análise da real influência da introdução de alimentos e o desenvolvimento de DM1. No estudo em que não foi encontrada associação entre a idade de introdução do leite de vaca e o desenvolvimento de autoimunidade de células beta, por exemplo, discutiu-se a possível influência do desmame para uma fórmula hidrolisada no lugar de uma fórmula à base de leite regular, podendo retardar a expressão de um autoanticorpo (VIRTANEN et al., 2011). Ainda considerando possível a intervenção com fórmulas hidrolisadas em crianças com maior propensão à autoimunidade de células beta pancreáticas, LAMB et al. (2015) encontraram relação com a ingestão da proteína do leite e desenvolvimento do DM1 em crianças que já possuem risco genético baixo ou moderado para DM1, o que mostra que talvez a associação não esteja somente no leite de vaca em si, mas sim em componentes específicos que possam induzir certa resposta imune em indivíduos com predisposição.

Os autores da pesquisa (LAMB et al., 2015) sugerem que a microbiota intestinal pode estar interligada na relação proteína do leite da vaca *versus* risco de desenvolvimento DM1 mediado por HLA, justificando que as células do epitélio intestinal não expressam esses抗ígenos, ao menos que ele esteja inflamado. Uma vez que evidências têm sugerido que a proteína do leite induz tal expressão, a imunidade mediada por células seria ativada quando houvesse irritação ou inflamação do epitélio (CHUNG et al., 2003), resposta que, quando exacerbada, poderia levar ao desenvolvimento da autoimunidade; isso se aplicaria em crianças com genótipo HLA com alto risco de DM1 que já são propensas a respostas autoimunes aberrantes. Para crianças com médio ou baixo risco, seria necessária a combinação da exposição prolongada ao leite de vaca e algum tipo de inflamação intestinal para a expressão da autoimunidade.

Almejando encontrar outros aspectos que se vinculam às causas relacionadas ao DM1, pesquisas se voltam para a saúde dos indivíduos que compõem a família do indivíduo que desenvolve tal condição, assumindo haver forte componente genético e relevância no histórico familiar (STECK et al., 2011).

Porém, ao estudar os fatores ambientais, REWERS et al. (2017) focaram em associações ligadas ao estado de saúde da mãe, enquanto gestante, que podem interferir no desenvolvimento da doença autoimune no filho. Entre eles, destacam-se infecções durante a gestação, concentração sérica de vitamina D e de ácidos graxos poli-insaturados. Interpretando os estudos que foram selecionados com amostras de gestantes de indivíduos que foram diagnosticados posteriormente com DM1 ou possuem risco elevado de desenvolvimento da condição, tanto a dosagem sérica de EPA quanto de DHA durante a gravidez não apresentaram relação (SORENSEN et al., 2012a), porém, por outro lado, VIRTANEN et al. (2010) obtiveram associação inversa ao desenvolvimento de DM1 com o ácido linoleico sérico.

Ao estudar as diversas funções que a vitamina D apresenta no metabolismo humano, por sua vez, foram encontradas evidências de sua participação nas vias metabólicas da glicose e, consequentemente, do diabetes. Tendo em vista que é necessária a conversão do 7-desidrocolesterol em colecalciferol através dos raios UVB, associou-se, na Bélgica, o padrão sazonal da região de nascimento do indivíduo e consequente conversão da vitamina D pelos raios solares ao risco de DM1, relacionado inversamente as horas diárias de sol por mês com os novos diagnósticos

de DM1 (REWERS et al., 2017). A partir disso, em uma amostra de coorte com mulheres norueguesas, os riscos de DM1 duplicaram para concentrações mais baixas de vitamina D em relação às gestantes com resultados no quartil superior, como já elucidado anteriormente, em um dos estudos selecionados (SORENSEN et al., 2012b), o que sugere uma real importância da exposição ao sol e necessidade de uma possível suplementação, sobretudo no primeiro e segundo trimestres da gravidez, conforme a necessidade, de vitamina D em gestantes, diante do seu papel na regulação do sistema imunológico e em outras vias metabólicas.

Ao analisar jovens dinamarqueses que já contam com o diagnóstico de DM1 e tiveram suas amostras laboratoriais de vitamina D coletadas dentro de uma semana após o nascimento, buscou-se associação com o desenvolvimento de sua condição, não houve correlação alguma com o aumento de risco. JACOBSEN et al. (2016) tiveram como premissa a importância das concentrações ideais de vitamina D na gestação, sendo que a deficiência desse nutriente pode acarretar em danos irreversíveis ao bebê, dado que tal micronutriente tem papel indispensável na maturação do sistema imunológico e autotolerância. Porém, mesmo com os dois estudos de diferentes delineamentos dentro do mesmo artigo, caso-coorte e caso-controle, não foi possível encontrar aumento de risco devido a baixas concentrações de vitamina D no nascimento, revelando divergência entre os resultados e necessidade de mais estudos que comprovem a sua participação na expressão desta doença autoimune.

Mesmo apresentando alguns fatores ambientais que evidenciam relação com o desenvolvimento da doença, a presente revisão integrativa apresentou limitações, como o número restrito de artigos que permitissem obter conclusões mais consistentes, as amostras de indivíduos, em algumas pesquisas, sendo obtidas de coortes mais antigas e que não refletem o comportamento da incidência de DM1 nos dias atuais e as grandes divergências entre os resultados das intervenções, além da particularidade de cada população estudada e suas características, como foi possível observar no caso da exposição ao sol e concentrações de vitamina D, por exemplo.

Além disso, diferentes períodos de seguimento, modelos de intervenção (em sua maioria, questionários) e tamanhos das amostras são fatores que influenciam nos resultados dos estudos. Isso pode ocorrer devido ao modelo de revisão adotado, uma vez que não se tem como principal objetivo de uma revisão integrativa a

sistematização de todos os dados obtidos. De qualquer forma, a revisão revela resultados relevantes para a busca de aspectos no desenvolvimento do DM1 que podem gerar outras fontes de estudos e intervenções.

Por fim, é digno de nota o aumento na incidência de casos de DM1 em crianças após a pandemia de COVID-19, retificando a importância do estudo da condição (BODDU et al., 2020). Ainda que não se compreenda o mecanismo do vírus em sua totalidade, o que se sabe é que existe forte indução à hiperglicemias transitórias em indivíduos não diagnosticados com diabetes e danos nas células beta através da entrada do vírus na ilhota de Langherans por meio dos receptores da enzima conversora de angiotensina, podendo levar à cetoacidose.

6. CONCLUSÃO

O risco de ocorrência e o desenvolvimento do DM1 engloba, como já elucidado, uma gama de componentes genéticos e ambientais. Nesse estudo, foi possível compreender como alguns comportamentos alimentares podem influenciar em tal desenvolvimento, como foi o caso do aleitamento materno e exposição ao leite de vaca. Por outro lado, pôde-se perceber também a relação entre as concentrações séricas de vitamina D e de ácidos graxos da mãe e o maior risco de desenvolvimento de DM1 no filho.

Apesar dos resultados das pesquisas abordadas no presente trabalho serem de grande importância e poderem indicar um caminho para futuras intervenções precoces e maior chance de prevenção do desenvolvimento do DM1, ainda é encontrada grande divergência entre os estudos, provando a necessidade de mais pesquisas delineadas adequadamente e com amostras representativas em relação à população estudada.

Portanto, o estudo não só do indivíduo com Diabetes, mas também da história familiar (sobretudo da mãe) e do ambiente onde ele está inserido é fundamental para o avanço do conhecimento a respeito dessa doença e progressão do seu tratamento e prevenção.

7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

Por meio da presente revisão integrativa, foi possível ter maior conhecimento a respeito de causas que vão além de características comuns (fator genético, peso, idade da mãe ao engravidar, tipo de parto) que já são melhor elucidadas na literatura a respeito da relação com Diabetes tipo 1: fatores dietéticos. Nesse caso, ao se ter contato com um indivíduo com diagnóstico de DM1, sabe-se que é necessário pensar para além de tais fatores como preditores da causa dessa condição e compreender o período que ele foi amamentando, como se deu o período de sua introdução alimentar, em qual idade ele foi exposto a alimentos como leite de vaca e derivados e até como se deu sua exposição a certos cereais.

O papel do nutricionista no entendimento dos fatores que podem influenciar no desenvolvimento e expressão do diagnóstico de Diabetes tipo 1 na população é de suma importância, uma vez que atualmente se sabe da influência dietética na condição. Portanto, fica clara a necessidade da intervenção multidisciplinar para entendimento e tratamento da presente condição, considerando a intensa influência do diabetes no metabolismo dos carboidratos e de como a alimentação tem influência direta no controle glicêmico.

8. REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 [internet]. Diabetes Care. 2022;45(1): 17-22. [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1

Atallah NA, Castro AA. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise. Diagnóstico & Tratamento. 1997;2, 12-5 [acesso em 20 jun 2022]. Disponível em: https://www.academia.edu/download/38648632/Revisao_Sistematica_da_Literatura_e_Metanalise.pdf

Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020; 14(6), 2211–2217 [acesso em 20 jul 2022]. Disponível em: <https://sciencedirect.com/science/article/pii/S187140212030477X?via%3Dihub>

Borba VV, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: Programing health from the beginning. American Journal of Reproductive Immunology 2017; 79(1), e12778. 5 [acesso em 20 set 2022]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.12778>

Chung HL., Lee JJ, Kim SG. Cow's milk protein induced changes in the expression of HLA-DR antigens on colonic epithelial cells. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2003; 90(3), 348–350. [acesso em 20 jul 2022]. Disponível em: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)61805-4/pdf](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)61805-4/pdf)

Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial Study [internet]. Diabetes. 2006;55:3556–3565 [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701297/pdf/nihms79038.pdf>

Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2008; 35(1), 11–17 [acesso em 10 abr 2022]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-008-9115-5>

Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM et al. Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA Pediatrics*, 2013; 167(9), 808 [acesso em 10 jul 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836309/>

Han H, Yuying L, Fang J et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19, 995 [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740694/>

Harbison, JE, Thomson, RL, Wentworth, JM et al. Associations between diet, the gut microbiome and short chain fatty acids in youth with islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2021; 22(3), 425–433. 995 [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.13178>

International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 2022 [acesso em 10 jun 2022]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/>

Jacobsen R, Thorsen, SU, Cohen AS et al. Neonatal vitamin D status is not associated with later risk of type 1 diabetes: results from two large Danish population-based studies. *Diabetologia*, 2016; 9(9), 1871–1881. [acesso em 12 jun 2022]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-016-4002-8>

Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A et al. Type 1 diabetes mellitus. 2017. 3(17016):1-17 [acesso em 01 jun 2022]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201716.pdf>

Lamb MM, Miller M, Seifert JA. The Effect of Childhood Cow's Milk Intake and HLA-DR Genotype on Risk of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Pediatr Diabetes*. 2015; 16(1): 31–38

[acesso em 06 mar 2022]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237654/pdf/175.pdf>

Leal DT, Nascimento L, Fialho FA et al. O perfil dos portadores de Diabetes tipo 1 considerando seu histórico de aleitamento materno. Esc Anna Nery, 2011; 15 (1):68-74. [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/ean/a/Vz7b6z5HLTBpSvvCdpKKDSm/?format=pdf&lang=pt>

Leal DT, Dias IMV, Fialho FA et al. Diabetes Mellitus tipo 1: posible relación com la interrupción precoz de la lactancia materna. Cuidarte - Revista de Investigación Programa de Enfermería UDES. 2012; 3(1): 293-299. [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em: <http://www.revenf.bvs.br/pdf/cuid/v3n1/2346-3414-cuid-3-1-0293.pdf>

Ministério da Saúde. Saúde da Criança - Aleitamento Materno e Alimentação Complementar. Cadernos de Atenção Básica, 2ª edição, nº 23. Brasília, 2015. [acesso em 10 out 2022]. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_criancas_aleitamento_materno_cab23.pdf

Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. Health Promotion Perspectives. 2020;10(2), 98-115 [acesso em 01 jun 2022]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146037/pdf/hpp-10-98.pdf>

Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [internet]. N Engl J Med. 2005;353:2643–2653 [acesso em 10 jun 2022]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa052187>

Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Youth, 1998-2012 [internet]. Journal of the American Medical Association (JAMA). 2015;312(15):1570-1. [acesso

em 25 abr 2022]. Disponível em:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2275435>

Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet. 2016;387(10035): 2340–2348 [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571740/pdf/nihms885469.pdf>

Rogers MAM, Kim C, T Banerjee et al. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study. BMC Medicine. 2017;15:199 [acesso em 10 jun 2022]. Disponível em:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12916-017-0958-6.pdf>

Rosenbauer J, Herzig P, Giani, G. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus—a nationwide population-based case-control study in pre-school children. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2008; 24(3), 211–222. [acesso em 01 jun 2022]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.791>

Saul Genuth, MD and The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002;287:2563–2569 [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622728/pdf/nihms-79056.pdf>

Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. Current Diabetes Reports. 2018; 18: 53 [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931579/>

Šipetić S, Vlajinac H, Kocev N. Family history and risk of type 1 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2002;39:111–115. [acesso em 10 jun 2022]. Disponível em:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s005920200028.pdf>

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [internet]. São Paulo (SP); 2019 [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>

Sorensen IM, Joner G, Jenum PA et al. Serum long chain n-3 fatty acids (EPA and DHA) in the pregnant mother are independent of risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2012; 28(5), 431–438. 8 [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2293>

Sorensen IM, Joner G, Jenum PA et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*. 2012;61(1):175-8 [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237654/pdf/175.pdf>

Steck AK, Rewers MJ. Genetics of Type 1 Diabetes. *Clinical Chemistry*. 2011; 57(2), 176–185 [acesso em 12 jun 2022]. Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article/57/2/176/5621258>

Simpson M, Brady H, Yin X et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*, 2011; 54(11):2779-88. [acesso em 06 mar 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858504/>

Tuomilehto T. The Emerging Global Epidemic of Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2013;13,795-804 [acesso em 10 jun 2022]. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11892-013-0433-5.pdf>

Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, FM Walter. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review [internet]. *Diabetologia*. 2012 55:2878–2894 [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464389/pdf/125_2012_Article_2690.pdf

Virtanen SM. Dietary factors in the development of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2016;17(22):49–55 [acesso em 10 jun 2022]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.12341>

Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 95(2), 471–478. [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/95/2/471/4576819>

Virtanen SM, Niinistö S, Nevalainen J et al. Serum fatty acids and risk of advanced beta-cell autoimmunity: a nested case-control study among children with HLA-conferred susceptibility to type I diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(8):792-9 [acesso em 25 abr 2022]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ejcn201075.pdf>

Virtanen SM, Takkinen HM, Nevalainen J, Kronberg et al. Early introduction of root vegetables in infancy associated with advanced β -cell autoimmunity in young children with human leukocyte antigen-conferred susceptibility to Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2011; 28(8), 965–971 [acesso em 10 jun 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418094/>