

Amamentação ao seio, amamentação com leite de vaca e o diabetes mellitus tipo 1: examinando as evidências

*Breast-feeding, bottle-feeding
and the type 1 diabetes mellitus:
examining the evidences*

Suely Godoy Agostinho Gimeno

Departamento de Medicina Preventiva

Universidade Federal de São Paulo

Rua Botucatu, 740

04023-900, São Paulo, SP - Brasil

e-mail: suely@medprev.epm.br

José Maria Pacheco de Souza

Departamento de Epidemiologia

Faculdade de Saúde Pública

Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 715

01246-904 São Paulo, SP - Brasil

Auxílio financeiro

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP: 94/0943-0)

Resumo

A etiologia do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) envolve tanto herança genética como a exposição a fatores ambientais. Evidências de estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a dieta pode ser importante na etiopatogenia dessa doença. Em 1984, Borch-Johnsen e col. sugeriram, com base nos resultados de um estudo caso-controle, que o leite materno seria um fator de proteção para o DM1; esse efeito se daria devido às propriedades anti-infecciosas desse tipo de leite, ou pelo fato de que a amamentação ao seio evitaria que as crianças pudessem ser precocemente expostas a outros agentes etiológicos contidos nos substitutos do leite materno. Esses mesmos achados foram posteriormente encontrados em diversos estudos, mas o papel do leite materno no aparecimento do DM1 ainda permanece controverso. Em 1992, Karjalainen e col., ao compararem os soros de indivíduos com e sem DM1, observaram, entre os diabéticos, altas concentrações de anticorpos anti-albumina bovina. Os autores postularam a hipótese de que a albumina bovina poderia atuar como desencadeadora do processo destrutivo das células β do pâncreas e, conseqüentemente, do diabetes. Resultados conflitantes foram observados nas publicações que se sucederam a essa. Neste artigo, resumem-se e discutem-se os achados de diferentes pesquisadores que investigaram a importância desses fatores dietéticos para o aparecimento do DM1.

Palavras-chave: Diabetes mellitus insulino-dependente. Leite. Aleitamento materno. Diabetes mellitus, epidemiologia

Abstract

The aetiology of type 1 diabetes mellitus (DM1) includes genetic heritage and environmental exposure. Evidence from animal and epidemiological studies suggests that some diet components may play a role in the aetiology of DM1. In 1984, Borch-Johnsen et al. suggested, based on a case-control study, that breast-feeding was a protective factor for DM1, probably due its anti-infectious properties or because breast-feeding delays exposure to other etiologic agents in the diet. Afterwards, the same results were found in several studies but the role of breast milk in the development of DM1, is still subject to controversy. In 1992, Karjalainen et al., compared the blood serum of subjects with and without DM1 and they observed a higher concentration of anti-bovine albumin antibodies among diabetic subjects. The authors suggested that bovine albumin could act as a trigger of the destructive process of the pancreas and, in this way, lead to diabetes; discordant results have been observed in the literature since then. In this paper, we summarise and discuss the results found in different studies on dietary factors and DM1.

Keywords: Diabetes mellitus-insulin dependent. Milk. Breast-feeding. Diabetes mellitus, epidemiology

O diabetes mellitus tipo 1 (DMI) ou dependente de insulina (DMDI) ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis, como consequência direta de um processo autoimune, que leva à destruição das células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas. É um processo crônico, com um período médio provável de latência de 10 anos¹. O pico de incidência da doença ocorre na faixa etária de 10 a 14 anos. Indivíduos com risco de desenvolver essa doença podem ser identificados pela presença, no soro, de auto-anticorpos anti-células das ilhotas, anti-insulina, anti-ácido glutâmico dextracarboxilase, anti-tirosina fosfatase e por uma diminuição da capacidade de produzir insulina^{1,2}.

Genes do sistema HLA, localizados no cromossoma 6, especialmente os DQA, DQB e DRB, conferem aos indivíduos proteção ou predisposição ao DM1. Mesmo com essa base genética, 80 a 90% dos casos de DM1 representam o único caso da família, sugerindo que fatores ambientais podem estar implicados na etiopatogenia desse tipo de diabetes²⁻⁵.

Drash e colaboradores⁶ comentam que diferentes fatores ambientais podem estar envolvidos na iniciação e manutenção do processo autoimune, entre eles, as viroses, especialmente aquelas relacionadas ao vírus Coxsackie B, ao citomegalovírus, ao da varicela, ao da rubéola e ao do sarampo⁷⁻¹⁵. As relações entre o DM1 e 1) algumas toxinas, como por exemplo as nitrosaminas, 2) o estresse emocional e 3) diferentes componentes da dieta, como o leite materno (LM), o leite de vaca (LV), o leite de soja, as carnes defumadas, a água com alto teor de nitrato (efeito tóxico), a idade da introdução de alimentos sólidos na dieta infantil e o consumo de café e de açúcar pela mãe durante a gestação, também têm sido investigadas¹⁶⁻²⁵.

Uma dificuldade para interpretar, como causais, as associações encontradas entre o DM1 e os diferentes fatores de risco é que a destruição das células β pancreáticas pode ter sido iniciada muitos anos antes do aparecimento clínico da doença, incluindo

o período intra-uterino; essas associações podem refletir a presença de certos fatores precipitantes da doença e não, necessariamente, a de promotores da destruição das células β ^{3,26}.

Focalizam-se, neste trabalho, as evidências que apontam o leite materno e o leite de vaca, respectivamente, como fator de proteção e de risco para o DM1. Utilizaram-se as publicações sobre o tema, identificadas a partir de 1980, com a utilização das bases de dados Medline e Lilacs, tendo sido possível a localização e obtenção de cópia, integral ou sob a forma de *abstract*, desses documentos.

As hipóteses

A autoimunidade do DM1 pode ser desencadeada por um processo conhecido como **mimetismo molecular**. Em tal processo, um antígeno externo, por exemplo um vírus, provocaria uma resposta imune normal em qualquer parte do corpo. Se este antígeno tiver conformação similar ou for quimicamente semelhante a um componente das células β , o antígeno poderia também estimular um ataque contra as células pancreáticas²⁷.

Mayer e col.²⁸ e Boggetti e col.²⁹ comentaram que o aleitamento ao seio poderia ser capaz de modificar a história natural do DM1, protegendo a criança contra doenças viróticas, evitando ou retardando o aparecimento da doença. Além disso, o LM compensaria a deficiência na produção de imunoglobulinas e protegeria a criança contra infecções do trato gastrointestinal³⁰. Por outro lado, a amamentação exclusivamente ao seio durante o período em que o trato gastrointestinal ainda é imaturo, evitaria, como conseqüência, a introdução precoce de outros alimentos na dieta infantil, tais como o LV, que poderiam ter ação diabetogênica.

A semelhança observada entre uma dada seqüência de amino-ácidos da albumina bovina (AB) e a proteína p69, encontrada na superfície das células β pancreáticas, cuja

presença é mediada pelo gama-interferon, sugere que o LV poderia ser um desencadeador do DMDI²⁰. Segundo Karjalainen e col.³¹, o sistema imune identificaria na AB uma seqüência de 17 amino-ácidos diferente daquela observada na mesma proteína em humanos, produzindo anticorpos contra ela. Esses anticorpos seriam capazes de reagir com a proteína p69, cuja expressão na superfície celular ocorreria a partir de sucessivos eventos infecciosos e não relacionados, que levariam à produção de gama-interferon. O longo período de latência da doença seria explicado, segundo os autores, pela natureza temporária de tais episódios.

As evidências

Em 1984, Elliot e Martin³² relataram que a substituição, no momento do desmame, da proteína do leite de vaca (LV) por proteína semi-sintética levou a importante redução na incidência de DM1 em animais de laboratório. Posteriormente, em 1987, Daneman e col.³³ confirmaram os achados de Elliot e Martin³². Martin e col.²⁰, em 1991, observaram que ratos diabéticos tinham titulação aumentada de anticorpos anti-AB quando comparados com os animais controles, confirmando os achados anteriores de Beppu e col.³⁴.

Scott e col.³⁵, ao examinarem os resultados de experimentos com animais, comentaram que, apesar de diversos estudos terem confirmado a associação entre o LV e o DM1, esses achados não foram consistentes e, em alguns casos, como o de Hoofar e colaboradores³⁶, os pesquisadores encontraram evidências de que outras proteínas, tais como a da soja, também poderiam desencadear o diabetes em animais geneticamente susceptíveis.

Estudos ecológicos realizados em diferentes partes do mundo têm também sugerido que o LV pode ser um fator de risco para o DM1^{24,37-39}. Dahl-Jorgensen e col.³⁷ mostraram que 94% da variação geográfica observada na incidência do DM1 poderia ser explicada por diferenças no

consumo de leite nos países estudados. Muntoni e colaboradores⁴⁰ não conseguiram reproduzir os achados de Dahl-Jorgensen e col.³⁷, especialmente para a região da Sardenha, na Itália, onde a incidência esperada para o DM1, com base no consumo de leite, foi notadamente inferior à observada.

Os resultados de estudos ecológicos têm que ser interpretados com cautela; as informações utilizadas referem-se a grupos e não a indivíduos. No caso especial do consumo de LV, os dados são relativos a indivíduos em diferentes faixas etárias e não refletem, necessariamente, a dieta na infância. De qualquer forma, estudos ecológicos são úteis como geradores de hipóteses.

Em humanos, a principal evidência de que o LV pode ser diabetogênico é retrospectiva e indireta, baseada em diversos estudos caso-controle sobre o aleitamento ao seio e o DM1³⁵.

A partir das observações feitas por Borch-Johnsen e col.¹⁷, em 1984, de que crianças com DM1 tinham sido amamentadas por um período de tempo menor que aquelas sem a doença, outros estudos foram conduzidos com o objetivo de conhecer a relação entre o DM1 e a duração do aleitamento ao seio e a idade da introdução do LV na alimentação infantil (Tabela)⁴¹⁻⁵³, com resultados nem sempre coincidentes. Recentemente, três estudos caso-controle foram apresentados, sob a forma de *abstract*, no 16th *International Diabetes Federation Congress*⁵⁴⁻⁵⁶, confirmando os achados anteriores de Borch-Johnsen e col.¹⁷.

Berdanier⁵⁷ afirma que, dadas as dificuldades para a implementação de estudos epidemiológicos prospectivos, as investigações tipo caso-controle têm sido bastante úteis. Esses estudos são uma boa opção para investigações sobre a etiologia de doenças com baixa incidência, tais como o DM1^{58,59}; suas limitações incluem a possibilidade de introdução de vícios 1) na seleção dos indivíduos (casos e controles), 2) na lembrança de eventos distantes que,

em algumas situações não pode ser validada e 3) pela ação de confusão exercida por outros fatores⁶⁰. Tais vieses podem afetar a validade, a magnitude e a direção das associações encontradas. Norris e Scott⁶¹ afirmaram que as associações observadas na maioria dos estudos sobre o DM1 e o LV, por serem de pequena magnitude [*odds ratio* (*OR*) < 2,0], podem ser resultantes de vieses.

Sempre que possível, estudos caso-controle deveriam incluir, como casos, apenas indivíduos com diagnóstico recente da doença; porém, em áreas onde a incidência da doença é moderada ou baixa, pode ser impraticável o desenvolvimento de investigações que incluam exclusivamente casos novos da doença. Além disso, quando a exposição a um determinado fator não está relacionada com a duração da doença, casos prevalentes podem ser utilizados⁵⁸.

Como pode ser observado na Tabela, resultados não coincidentes foram observados entre as pesquisas que utilizaram casos prevalentes de DM1^{17,18,22,41,42,47,49,52,53}. Situação semelhante foi também observada em relação àqueles que utilizaram casos com diagnóstico recente da doença^{25,26,28,42-46,48,50,51}. Norris e Scott⁶¹, após meta-análise dos estudos publicados sobre a relação entre o DM1 e o LV, observaram que a significância estatística da associação entre essas variáveis desapareceu quando foram agrupados os resultados dos estudos que utilizaram casos prevalentes (*OR*: 1,36; IC 95%: 0,93-1,98), feitos em áreas com prevalência de aleitamento ao seio inferior a 85% (*OR*: 1,41; IC 95%: 0,90-2,20) ou com baixa incidência de DM1 (*OR*: 1,72; IC 95%: 0,88-3,37) sugerindo, segundo esses autores, possibilidade de viés nos resultados desses estudos.

Na Tabela, observa-se que a maioria dos estudos utilizaram, como controles, indivíduos vindos da população geral; Gerstein⁶², após meta-análise que incluiu treze artigos, afirmou que, apesar das vantagens da utilização desse procedimento, os *ORs* encontrados nesses

Tabela - Estudos caso-controlado que investigaram a existência de associação entre DM1 e a duração do aleitamento ao seio e a idade da introdução de LV na alimentação infantil.

Table - Case-control studies that investigated the existence of associations between DM1 and breast-feeding and age of introduction of cow's milk in infant feeding.

Autores (ref)	Casos (% de participação)	Controles (% participação)	Histórico alimentar	Ajuste (confusão)	Resultados	
					LM**	LV***
Borch-Johnsen e col., 1984 ¹⁷	266 (82), prevalentes, <18 anos no diagnóstico (1967-1982)	230 (?) irmãos	Questionário (validade verificada)	-	Neg.*	-
Nigro e col., 1985 ²²	396 (?), prevalentes (clínicas médicas)	6702 (?), populacional, emparelhados por sexo, idade e região	Registros existentes	-	Pos.	-
Fort e col., 1986 ⁴¹	95 (?), prevalentes, com idade média de 14,8 anos	95 (?) amigos, emparelhados por sexo e idade	Questionário (pais)	-	Neg.	-
Mayer e col., 1988 ²⁸	268 (62), incidentes, <18 anos no diagnóstico (1984-1985)	479 (74), consultórios e populacional, emparelhados por sexo e idade	Questionário ou entrevistas	Ano do nasc., idade e escolar. da mãe, raça, sexo, renda fam.	Neg.	-
Glatthaar e col., 1988 ⁴²	194 (99), incidentes e prevalentes, idade de 5 a 18 anos	733 (?) companheiros de classe, emparelhados por sexo e idade	Entrevista	-	Neg.*	-
Dahlquist e col., 1989-91 ^{43,44}	339 (84), incidentes, <14 anos no diagnóstico (1985-1988)	528 (?), populacional, emparelhados por sexo, idade e cidade	Questionário	Escolaridade da mãe	Neg.	-
Siemiatycki e col., 1989 ⁴⁵	161 (100), incidentes, <18 anos no diagnóstico (1983-1986)	321 (?) amigos, emparelhados por sexo e idade	Questionário (telefone)	Escolaridade da mãe	Neg.	-
Virtanen e col., 1991 ⁴⁶	103 (85), incidentes, <7 anos no diagnóstico (1988-1989)	103 (?), populacional, emparelhados por sexo e idade	Questionário (principalmente mães)	Escolaridade da mãe	Neg.*	Pos.
Kostraba e col., 1992 ¹⁸	211 (73), prevalentes; <17 anos no diagnóstico (1965-1989)	211 (?) emparelhados, por raça, idade, ordem de nascimento e vizinhança	Questionário (mãe) (validade verificada)	Idade da mãe, duração do aleitamento ao seio	Neg. Neg.*	Pos. (negros) Neg. (brancos)
Virtanen e col., 1992 ²⁵	426 (85), incidentes, 7 a 14 anos no diagnóstico (1988-1989)	426 (?) populacional, emparelhados por sexo e idade	Questionário (principalmente mães)	Escolaridade e idade da mãe, peso ao nascer e ordem de nascimento	Neg.*	Pos.*
Kyvik e col., 1992 ⁴⁷	76 homens (64), prevalentes, nascidos 1959-1964	154 (?) homens, emparelhados por idade	Registros existentes	-	Pos.	-
Metcalfe & Baum, 1992 ⁴⁸	1009 (63), incidentes, < 15 anos no diagnóstico em 1988	3754 (?) crianças nascidas em 1980	Censo (controles) e questionário (pais)	-	Neg.*	-

Continua

Tabela - continuação

Autores (ref)	Casos (% de participação)	Controles (% participação)	Histórico alimentar	Ajuste (confusão)	Resultados	
					LM**	LV***
Kostraba e col., 1993 ⁴⁹	164 (68), prevalentes, < 18 anos no diagnóstico (1978-1988)	145 (?), populacional, emparelhados por idade, sexo e raça	Questionário (próprio ou pais)	Ordem de nascimento, renda e raça	Neg.	Pos.*
Virtanen e col., 1994 ⁵⁰	697 (88), incidentes, com idade <= 14 anos (1986-1989)	501 (82) irmãos e da população emparelhados por sexo e idade	Questionário	Peso ao nascer, prematuridade, ordem de nasc.	Neg.	Pos.*
Verge e col., 1994 ⁵¹	217 (92), incidentes, com idade < 14 anos	258 (55), população, emparelhados por sexo e idade	Questionário (pais)	Idade da mãe	Neg.*	Pos.*
Soltész e col., 1994 ²⁶	130 (80) incidentes em 1990 com idade < 14 anos	175 (79) emparelhados por sexo, idade e vizinhança	Questionário (pais)	-	Neg.	Pos.
Mijac e col., 1995 ⁵²	40 (?) prevalentes, < 18 anos no diagnóstico	40 (?) crianças atendidas em diferentes hospitais	Questionário (pais)	-	Pos.	Neg.
Gimeno & Souza, 1997 ⁵³	346 (91), prevalentes, com idade < 18 anos	346 (100) vizinhos emparelhados por sexo e idade	Entrevista (mãe) (reprodutibilidade verificada)	Antec. familiares DMDI, ordem nasc., escolar. da mãe, idade do diagnóstico, hist. mat. de rubéola	Neg.*	Pos.*

* Associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

** Associação positiva: quanto > duração do aleitamento, > a probabilidade de DM1

*** Associação positiva: quanto mais nova a criança ao receber LV, > a probabilidade de DM1

* Statistically significant association ($p < 0,05$).

** Positive association: longer duration of breast-feeding with greater probability of DM1.

*** Positive association: earlier introduction of cow's milk with greater probability of DM1.

estudos podem estar subestimados pois certamente foram incluídos, como controles, indivíduos sem predisposição genética para o DM1.

Variável porcentagem de participação de casos (62 a 100%) e de controles (55 a 100%) foi também constatada, dificultando a interpretação dos resultados (Tabela). Nos estudos feitos por Mayer e col.²⁸ e Verge e col.⁵¹ observaram-se as menores porcentagens de participação de casos e controles. As associações entre o DM1 e o LM e o LV encontradas em ambos os trabalhos, apesar de terem o mesmo sentido, mostram-se contraditórias em relação à significância estatística ($p < 0,05$). Norris e Scott⁶¹ observaram que o possível efeito protetor do LM (duração do aleitamento materno < 3 meses vs ≥ 3 meses) foi mantido quando foram reunidas aquelas pesquisas com porcentagem de participação de casos

e controles, maior que 75% (OR: 1,27; IC 95%: 1,06-1,52); situação semelhante foi observada para o LV (exposição ao LV antes dos 3 meses vs a partir dos 3 meses de idade: OR: 1,32; IC 95%: 1,08-1,60), sugerindo que a associação entre o DM e esses fatores pode ser causal.

Nos três estudos onde a validade ou reprodutibilidade do instrumento utilizado para a coleta dos dados foi verificada^{17,18,53}, o efeito protetor para o DM1 do LM e de risco do LV foram confirmados. Contudo, as pesquisas que utilizaram registros existentes^{22,47} não encontraram associação entre as práticas alimentares na infância e o DM1; esse fato não invalida os demais achados, dado que esses registros não foram sistematicamente coletados e, dessa forma, podem também ser questionados quanto à sua validade.

Boa reprodutibilidade das informações

referentes à alimentação da criança, nos primeiros dias de vida, tem sido encontrada por diferentes pesquisadores^{63,64}. Esse fato sugere que, apesar das dificuldades para a determinação precisa do período crítico de risco, é pouco provável a existência de vies nos resultados, para os primeiros dias de vida, encontrados nas diferentes pesquisas. Além disso, Kostraba e col.¹⁸ afirmaram ser pouco provável a ocorrência de vies diferencial de memória entre as mães das crianças diabéticas, pois raramente são inquiridas sobre as práticas alimentares e, dessa forma, não associam o aparecimento da doença com esse fato. Destaca-se ainda que, na presença desse tipo de vies em ambos os grupos (casos e controles), os ORs obtidos estariam subestimados, tendendo à unidade, fortalecendo, dessa forma, as hipóteses de existência de efeito protetor do LM e de risco do LV.

Em onze estudos^{18,25,28,43-46,49-51,53}, encontrou-se referência ao controle, na análise dos dados, do possível efeito de confusão exercido por outras variáveis (Tabela). Destaca-se que, em sete deles^{18,25,46,49-51,53}, os ORs ajustados, para o LM ou LV, foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$), sugerindo que essas associações podem ser causais.

As observações de que crianças com diagnóstico recente do DM1 possuem níveis aumentados de anticorpos anti-AB têm sido utilizadas como evidência do elo causal entre o LV e o DM1. Segundo Rennie⁶⁵ e Drash e col.⁶, a presença de anticorpos anti-AB é bem tolerada pelo homem, porém, em crianças predispostas ao diabetes, o mecanismo aparentemente fracassa, desencadeando o processo autoimune. Karjalainen e col.³¹, Savilahti e col.^{66, 67}, Cheung e col.⁶⁸, Miyazaki e col.⁶⁹ e Pardini e col.⁷⁰ encontraram, no soro de indivíduos diabéticos, maiores concentrações de anticorpos anti-AB, quando comparados com aqueles sem a doença. Porém, Atkinson e col.⁷¹ e Lorini e col.^{72,73} não conseguiram reproduzir esses achados. Essas inconsistências podem ser reflexo das diferenças nas técnicas utilizadas nos testes

para mensuração dos anticorpos e das características dos indivíduos estudados (idade e tempo de diagnóstico, especialmente). A redução da resposta imune contra a AB, observada algum tempo após o diagnóstico do DM1, fortalece, segundo Sheard⁷⁴, a existência de relação causal entre o diabetes e o consumo do LV.

A albumina é a proteína plasmática mais abundante; é encontrada no sangue de todos os mamíferos e uma pequena parte, aproximadamente 1% do total de proteínas, está presente no leite. Fórmulas baseadas em LV são freqüentemente consumidas por ocasião do desmame ao seio. Concentrações de AB (como porcentagem do total de proteínas) iguais ou superiores àquelas encontradas no LV foram observadas por Monte e col.⁷⁵ em três produtos lácteos infantis; como advertem os pesquisadores, se a AB é um desencadeador do DM1, sua presença em alguns produtos é particularmente perigosa, dado que, em geral, são consumidas em uma fase da vida em que o sistema digestivo ainda está imaturo.

Apesar das evidências existentes até o momento, não se pode afirmar que o desmame precoce e a conseqüente introdução do LV na alimentação infantil sejam causa de DM1; a importância desses fatores e da reatividade a AB para o desenvolvimento do DM1 permanece controversa. À luz do conhecimento atual, acredita-se ser indicada, como forma de prevenir o aparecimento do DM1, a amamentação exclusiva ao seio por pelo menos três meses, evitando-se a introdução precoce, na alimentação infantil, do leite de vaca e de seus derivados.

O desenvolvimento de estudos epidemiológicos prospectivos, tais como o que está sendo coordenado por Åkerblom e col.³⁰, talvez possa, nos próximos anos, esclarecer alguns aspectos sobre a relação desses fatores de risco e o DM1. Além disso, é também necessário o desenvolvimento de investigações que examinem a relação entre o diabetes e a exposição precoce aos outros substitutos do LM, tais como a soja e o trigo.

Summary

The destruction of pancreatic beta cells that occurs in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) is autoimmune in nature, although the cause of the autoimmune process is not known. Several recessive genes map the risk of diabetes, but the concordance in identical twins is less than 50%, suggesting that one or more environmental factors trigger the disease. Evidence from animal and epidemiological studies suggest that some diet components may play a role in the aetiology of DM1. In 1984, Borch-Johnsen et al. suggested, based on a case-control study, that breast-feeding (BF) was a protective factor for DM1, probably due to its anti-infectious properties or because breast feeding delays exposure to other etiologic agents in the diet. The same results were found in several studies afterwards but, according to Norris & Scott, subsequent case-control studies have varied in their findings. Certain studies suggested that the longer children had been breast-fed, the lower was their risk for developing diabetes, whereas other studies did not show

increased protection with longer duration of BF. In two animal models, the BB rat and the NOD mouse, Elliot & Martin and Daneman et al. found that the incidence of spontaneously developing diabetes may be reduced by withdrawing the cow's milk (CM) protein from the diet before weaning. In 1992, Karjalainen et al. compared the blood serum of subjects with and without DM1 and they observed a higher concentration of antiovine albumin antibodies among diabetic subjects. The authors suggested that bovine albumin could act as a trigger of the destructive process of the pancreas and, in this way, of DM1; discordant results have since been observed in the literature. Norris & Scott commented that as most effect estimates for BF and CM were relatively weak (odds ratio < 2.0), their interpretation can be tricky, since weak associations can be more readily explained by bias. In this paper, we summarise and discuss the results found in different studies on the relationship between DM1 and BF and DM1 and CM.

Referências

01. Zimmet P. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in the prediction of insulin dependency. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: 125-31.
02. Gavin JR, Alberti KGMN, Davidson MB et al. Report of expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
03. Green A. The role of genetic factors in development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 164: 3-16.
04. Dorman JS, McCarthy B, McCanlies E et al. Molecular IDDM epidemiology: international studies. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: 107-16.
05. Matsuura N, Ko KW, Park, YS et al. Molecular epidemiology of IDDM in the Western Pacific Rim Region. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: 117-23.
06. Drash AL, Kramer MS, Swanson J et al. Infant feeding practices and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. *Pediatrics* 1994; 94: 752-5.
07. Gamble DR. The epidemiology of insulin-dependent diabetes with particular reference to the relationship of virus infection to its etiology. *Epidemiol Rev* 1980; 2: 49-70.
08. Champsaur HF, Bottazzo GF, Bertrams J et al. Virologic, immunologic and genetic factors on insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1982; 100: 15-20.
09. Tuveno T, Dahlquist G, Frisk G et al. The Swedish childhood diabetes study III: IgM against coxsackie B viruses in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetes children - no evidence of increased antibody frequency. *Diabetologia* 1989; 32: 745-7.
10. Yoon JW. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1990; 164: 95-123.
11. Sumburèru D. Insulin-dependent diabetes mellitus: an etiologic model. *Med Hypotheses* 1991; 35: 363-8.
12. D'Allessio DJ. A case-control study of group B coxsackie virus immunoglobulin M antibody prevalence and HLA-DR antigen in newly diagnosed case of insulin-dependent diabetes

- mellitus. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1331-8.
13. Makeen AM. The association of infective hepatitis type A (HAV) and diabetes mellitus. *Trop. Geogr. Med.* 1992;4:362-4.
 14. Dahlquist G. Non-genetic risk determinants of type I diabetes. *Diabetes Metab* 1994; 20: 251-7.
 15. Cavallo MG, Baroni MG, Toto A et al. Viral infection induces cytokine release by beta islet cells. *Immunology* 1992; 75: 664-8.
 16. Bain SC, Rowe BR, O'Donnell MJ et al. Coffee consumption as trigger for diabetes in childhood [Letter]. *BMJ* 1990; 300: 1012.
 17. Borch-Johnsen K, Mandrup-Poulsen T, Zachau-Christiansen, B et al. Relationship between breast feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus: a hypothesis. *Lancet* 1984; 2: 1083-6.
 18. Kostraba JM, Dorman JS, LaPorte R et al. Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites. *Diabetes Care* 1992; 15: 626-31.
 19. Kostraba JN, Gay EC, Rewers M et al. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15:1505-8.
 20. Martin JM, Trink B, Daneman D et al. Milk proteins and etiology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1991; 23: 447-52.
 21. Matthews DR, Spivey RS, Kennedy I. Coffee consumption as trigger for diabetes in childhood [Letter]. *BMJ* 1990; 300: 1012.
 22. Nigro G, Campea L, Denovellis A et al. Breast feeding and insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1985; 1: 467.
 23. Pozzilli P, Bottazzo GF. Coffee or sugar: wick is to blame in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 144-5.
 24. Scott FW. Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 489-91.
 25. Virtanen SM, Räsänen L, Aro A et al. Feeding in infancy and the risk of type 1 diabetes mellitus in Finnish children. *Diabet Med* 1992; 9: 815-9.
 26. Soltész G, Jeges S, Dahlquist G et al. Non-genetic risk determinants for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Acta Paediatr* 1994; 83: 730-5.
 27. Atkinson MA, MacLaren NK. What causes diabetes? *Sci Am* 1990; 2: 42-9.
 28. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC et al. Reduced risk of IDDM among breast-feed children. *Diabetes* 1988;37:1625-32.
 29. Boggetti E, Meschi F, Malavasi C et al. HLA antigens in Italian Type 1 diabetic patients: role of DR3/DR4 antigens and breast feeding in the onset of the disease. *Acta Diabetol* 1992; 28: 229-32.
 30. Åkerblom HK, Savilahti E, Saukkonen TT et al. The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type 1 diabetes: the Finnish experience. *Diabetes Metab* 1993; 9: 269-78.
 31. Karjalainen J, Martin JM, Kinip M et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 302-7.
 32. Elliot RB, Martin JM. Dietary protein: a trigger of insulin-dependent diabetes in BB rat? *Diabetologia* 1984;26:297-9.
 33. Daneman D, Fishman L, Clarson C et al. Dietary triggers of insulin-dependent diabetes in BB rat. *Diabetes Res* 1987; 5: 93-7.
 34. Beppu H, Winter WE, Atkinson MA et al. Bovine albumin antibodies in NOD mice. *Diabetes Res* 1987; 6: 67-9.
 35. Scott F, Norris JN, Kolb H. Milk and type I diabetes: examining the evidence and broadening the focus. *Diabetes Care* 1996; 19: 379-83.
 36. Hoofar J, Scott FW, Cloutier HE. Dietary plants materials and development diabetes in BB rats. *J Nutr* 1991; 121: 908-16.
 37. Dahl-Jørgensen KD, Jones G, Hanssen KF. Relationship between cow's milk and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 1991; 14: 1081-3.
 38. Fava D, Leslie RDG, Pozzilli P. Relationship between dairy product consumption and incidence of IDDM in childhood in Italy. *J Pediatr Gastroenterol. Nutr* 1995; 20: 91-4.
 39. Yang Z, Wang K, Li T et al. Food/nutrient consumption and the incidence of insulin-dependent diabetes in China [abstract]. *Diabetologia* 1997; 40: 60.
 40. Muntoni S, Lodro S, Stabilini M et al. Cow's milk consumption and IDDM incidence in Sardinia. *Diabetes Care* 1994; 17: 346-7.
 41. Fort P, Lanes R, Dahlem S et al. Breast-feeding and insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Am Coll Nutr* 1986; 5: 439-41.
 42. Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA et al. Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust* 1988; 148: 117-23.
 43. Blom L, Dahlquist G, Nystrom L et al. The Swedish Childhood Diabetes Study: social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1989; 32: 7-13.
 44. Dahlquist G, Blom L, Lonnberg G. The Swedish Childhood Diabetes Study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia* 1991; 34: 757-62.

45. Siemiatycki J, Colle E, Campbell S et al. Case-control study of IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 209-16.
46. Virtanen SM, Räsänen L, Aro A et al. Infant feeding in Finnish < 7 year of age with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 415-7.
47. Kyvik KO, Green A, Svendsen A et al. Breast-feeding and the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1992; 9: 233-5.
48. Metcalfe MA, Baum JD. Family characteristics and insulin-dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1992; 67: 731-6.
49. Kostraba JN, Cruickshanks J, Lawer-Heavner J et al. Early exposure to cow's milk and solid food in infancy, genetic predisposition and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42:288-95.
50. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Diabetologia* 1994; 37: 381-7.
51. Verge CP, Howard NJ, Irwig L et al. Environmental factors in childhood IDDM: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1381-9.
52. Mijac V, Arrieta J, Mendt C et al. Papel de los factores ambientales en el desarrollo de la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) en niños venezolanos. *Invest Clin* 1995; 36:73-82.
53. Gimeno SGA, Souza JMP. IDDM and milk consumption: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Diabetes Care* 1997; 20: 1256-60.
54. Perez-Bravo F, Santos JL, Calvillan M et al. Genetic and environmental factors in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Chilean children [abstract]. *Diabetologia* 1997; 40: 52.
55. Arbel A, Sprecher E, Josefsberg Z et al. No IDDM protective effect of breast-feeding in Israel [abstract]. *Diabetologia* 1997; 40: 62.
56. Kurbanov TH, Gaisina AA. Breast-feeding, development diabetes mellitus [abstract]. *Diabetologia* 1997; 40: 62.
57. Berdanier CD. Diet, autoimmunity, and insulin-dependent diabetes mellitus: a controversy. *Proc Soc Biol Med* 1995; 209: 223-30.
58. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston: Little Brown and Company; 1986.
59. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct and analysis*. Oxford: Oxford University Press; 1982.
60. Kopec JA, Edaile JM. Bias in case-control studies: a review. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44: 179-86.
61. Norris JM, Scoot FW. A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role? *Epidemiology* 1996; 7: 87-92.
62. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-9.
63. Vobecky JS, Vobecky J, Froda S. The reliability of the maternal memory in a retrospective assessment of nutritional status. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 261-5.
64. Gimeno SGA, Souza JMP. Reprodutibilidade de informações em estudos sobre fatores de risco para o diabetes mellitus insulino-dependente. *Rev Saúde Pública* 1997; 31: 391-4.
65. Rennie J. Formula for diabetes? Cow's milk for infants may contribute to disease. *Sci Am* 1992; 2: 13.
66. Savilahti E, Saukkonen TT, Virtala ET et al. Increased levels of cow's milk and β -lactoglobulin antibodies in young children with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 984-9.
67. Salvilahiti E. Levels of antibodies to cow's milk and β -lactoglobulin associate with age at onset of clinical IDDM and type of infant-feeding. *Diabetes Care* 1994; 17: 781-2.
68. Cheung R, Karjalainen J, Vandermeulen J et al. T cells from children with IDDM are sensitized to bovin serum albumin. *Scand J Immunol* 1994; 40: 623-8.
69. Miyasaki I, Cheung RK, Gaedigk R et al. T cell activation and energy to islet cell antigen in type 1 diabetes. *J Immunol* 1995; 154: 1461-9.
70. Pardini VC, Vieira JGH, Miranda W et al. Antibodies to bovine serum albumin in Brazilian children and young adults with IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:126-9
71. Atkinson MA, Boman MA, Kao KJ et al. Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1993; 329: 1853-8.
72. Lorini R, Avanzini MA, Vitali L. Follow-up of anti-lactoglobulin antibodies in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 683-4.
73. Lorini R, Avanzini MA, Vitali L. Anti-beta lactoglobulin antibodies in newly diagnosed children with IDDM and their sibilings. *Diabetes Care* 1994; 17: 780-1.
74. Sheard NF. Cow's milk, diabetes and infant feeding. *Nutr Rev* 1993; 51: 7981.
75. Monte CW, Johnson CS, Role LE. Bovin serum albumin detected in infant formula is a possible trigger for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 314-6.