

Fernanda H. Corrêa

Diabetes *mellitus* tipo 2 na criança e no adolescente

> EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Dados recentes (Nhanes, 2001) sugerem que 35% da população americana adulta tem sobrepeso (IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$). Na infância e na adolescência, obesidade e sobrepeso são definidos como valores de IMC situados acima dos percentis 95 e 85, respectivamente, para idade e sexo, de acordo com as tabelas da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998).

A incidência de sobrepeso triplicou entre as crianças americanas nas últimas três décadas, e 15% da população entre seis e 19 anos encaixa-se nesta categoria⁽²⁾.

A incidência de DM2 na infância e na adolescência aumentou significativamente na última década, especialmente em minorias raciais. Até 1990, menos de 5% dos casos de diabetes diagnosticados na população abaixo de 20 anos era de DM2. Atualmente, estes valores atingem 20% dos americanos obesos nesta faixa etária^(3,7). De forma semelhante aos adultos, a patologia é subdiagnosticada por ser assintomática. Além disso, os adolescentes não procuram atendimento médico, especialmente os do sexo masculino, o que aumenta falsamente o número de casos diagnosticados no sexo feminino (*op. cit.*).

A média de idade ao diagnóstico de DM2 costuma variar de dez a 18 anos, coincidindo com a puberdade (*op. cit.*).

Atualmente, a epidemia de DM2 não atinge apenas minorias étnicas, com relatos globais de aumento na incidência e na prevalência⁽⁴⁾. Em 2010, existirão 221 milhões de indivíduos com DM2 na população mundial, um aumento de 46% na prevalência relativa ao ano de 2000⁽⁵⁾. No Brasil, 2,7% dos portadores de DM2 têm menos de 40 anos⁽⁶⁾.

O risco de complicações micro e macrovasculares nesses pacientes é extremamente elevado pela precoce faixa etária do diagnóstico, levando, a longo prazo, a um imenso impacto econômico, com grande ônus ao sistema de saúde, à sociedade e ao indivíduo.

FATORES DE RISCO <

O principal fator de risco é o excesso de peso: o IMC médio demonstrado varia de 26 a 40kg/m², e a obesidade nestes pacientes é tipicamente de padrão central, reforçando a importância da síndrome metabólica na etiopatogenia. Outros componentes da síndrome costumam estar presentes, como hipertensão arterial sistêmica em 17% a 32% e hipertrigliceridemia em 4% a 32% (*op. cit.*).

A história familiar positiva para DM2 está fortemente associada ao seu desenvolvimento nesta faixa etária, especialmente no lado materno, uma vez que o ambiente intra-uterino diabetogênico⁽⁷⁾ favorece a perda da primeira fase de secreção insulínica, envolvida na fisiopatologia. Costuma estar presente em 74% a 100% das casuísticas estudadas⁽³⁾.

Acanthosis nigricans consiste em hiperpigmentação cutânea com espessamento das regiões flexurais de pescoço, axilas e região inguinal, de aspecto aveludado, caracterizada por papilomatose e hiperqueratose⁽¹⁶⁾, estando presente em 60% a 95% dos casos (*op. cit.*). É encontrada em aproximadamente 20% da população negra e latino-americana, e nem sempre significa alteração do metabolismo glicídico (*op. cit.*).

Mestranda; pós-graduação na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Sexo feminino é um fator de risco, independente da etnicidade, observando-se relação de 1/1,7 do sexo masculino para o feminino. Entretanto essa diferença pode ser atribuída à maior proporção de casos não-diagnosticados entre os meninos, que procuram menos assistência médica do que as meninas.

Minorias étnicas como a população latina, negros e indígenas nos Estados Unidos e Canadá têm maior prevalência de DM2, embora o aumento nas últimas décadas tenha sido global, e, para o indivíduo, a etnicidade não seja um parâmetro preditivo útil (*op. cit.*).

Dieta rica em gordura e pobre em fibras, além de estilo de vida sedentário, em qualquer faixa etária e população, está associada à maior prevalência de DM2.

A falta de aleitamento materno é importante fator de risco para a obesidade na infância e na adolescência⁽⁹⁾ e, indiretamente, para DM2.

Baixo peso ao nascer e macrossomia aumentam o risco para DM2, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) no adolescente e no adulto^(10, 11).

> RESISTÊNCIA INSULÍNICA (RI)

A síndrome metabólica, ou síndrome de resistência insulínica, implicada na fisiopatologia do DM2, compreende, pelo menos, três dos seguintes critérios:

- HAS;
- colesterol-HDL baixo;
- triglicérides elevados;
- hiperglicemia;
- obesidade abdominal;
- hiperuricemia;
- hiperinsulinemia.

Essa síndrome já acomete 22% da população mundial adulta, incluindo 7% dos jovens entre 20 e 29 anos. A médio prazo, seu impacto na mortalidade por doença coronariana prematura será maior que o tabagismo (*op. cit.*). A fisiopatologia da RI é explicada por uma redução da ação da insulina nos tecidos periféricos, resultando em

aumento compensatório da secreção da insulina (hiperinsulinemia).

Na adolescência ocorre RI devido ao pico do hormônio de crescimento (GH) e de outros hormônios contra-regulatórios. Indivíduos do sexo feminino apresentam maior RI para qualquer estágio de Tanner em relação ao sexo masculino. A sensibilidade insulínica é 30% menor no estágio III de Tanner em comparação à criança e ao adulto, com recuperação total no estágio V⁽¹⁰⁾.

A deterioração da tolerância glicídica e o desenvolvimento de DM2 refletem RI combinada à insulinopenia relativa. RI é documentada como hiperinsulinemia de jejum ou hiper-resposta insulínica ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG), mesmo no indivíduo normoglicêmico, que mantém um aumento da secreção insulínica em vigência de RI⁽⁷⁾. Não há uma normatização da literatura quanto a valores ideais de insulinemia.

A queda transitória na sensibilidade insulínica que ocorre na puberdade não está relacionada às alterações na gordura corpórea, pois esta aumenta continuamente antes e após a puberdade (*op. cit.*).

Tanto a RI quanto a capacidade da célula beta pancreática podem ser programadas *in utero*: a desnutrição fetal e o diabetes materno contribuem igualmente para a maior incidência de RI na infância e na adolescência, aumentando o risco de DM2 nessa população. Essa hipótese é conhecida na literatura como *thrifty phenotype* (*op. cit.*).

O diagnóstico precoce da RI é de crucial importância, visto que essas alterações podem estar presentes até dez anos antes do diagnóstico de DM2.

RASTREAMENTO <

A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda o rastreamento para DM2 em crianças ≥ 10 anos com sobrepeso ou obesidade e pelo menos dois fatores de risco, entre os quais⁽¹³⁾:

- 1) história familiar de DM2 em parentes de primeiro ou segundo grau;
- 2) minorias étnicas (latino-americanos, indígenas, afro-americanos);

3) condições associadas à RI, como *acanthosis nigricans*, HAS, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos (SOP).

O teste a ser utilizado é a glicemia de jejum. Porém, a maioria dos estudos multicêntricos relacionados ao diagnóstico de DM2 ou intolerância oral à glicose em crianças e adolescentes utilizaram o TOTG⁽⁴⁾. Diabetes *mellitus* é definido por glicemia \geq 126mg/dl em jejum ou $>$ 200mg/dl duas horas após administração de 75g de glicose (TOTG). Intolerância oral à glicose é definida por glicemia \geq 140mg/dl e $<$ 200mg/dl após o mesmo período de tempo.

Em alguns casos, inicialmente é difícil a classificação do diabetes como tipo 1 ou 2. Com o aumento da prevalência de obesidade, já é grande o número de diabéticos tipo 1 obesos, assim como não raramente os portadores de DM2 apresentam cetoacidose diabética ao diagnóstico, necessitando de insulina como terapêutica inicial. Nesses casos, a dosagem laboratorial de auto-anticorpos pancreáticos, peptídeo C e insulinemia em jejum auxiliam na classificação⁽⁸⁾.

▶ TRATAMENTO

O tratamento de DM2 no adolescente é semelhante àquele do adulto, devendo-se iniciar dieta com restrição calórica e aumentar a atividade física, objetivando-se melhora do balanço energético e perda ponderal. Nos adultos, perda ponderal de 10% a 15% traz ótimos benefícios ao controle metabólico (*op. cit.*).

Em relação aos agentes antidiabéticos orais, metformina é a droga de escolha, tendo eficácia e segurança nesta faixa etária⁽¹²⁾. As doses variam de 1.000 a 2.550mg/dia, fracionados, às refeições. O uso de metformina pode levar à normalização de ciclos anovulatórios em meninas com SOP, aumentando o risco de gestação não-planejada. Por esta razão, o aconselhamento quanto à prevenção da concepção deve ser parte do regime terapêutico nestas pacientes (ADA, 2002). Os principais efeitos colaterais são gastrintestinais, geralmente autolimitados em duas a três semanas.

O objetivo terapêutico em relação ao controle glicêmico é manter a hemoglobina glicosilada

abaixo do limite superior do método, a glicemia de jejum entre 90 e 110mg/dl e a glicemia pós-prandial abaixo de 140mg/dl⁽¹³⁾.

Quando há falha da monoterapia em três a seis meses, várias alternativas são possíveis, como a adição de sulfoniluréias ou meglitinidas (*op. cit.*). Não há aprovação do uso de glitazonas para crianças ou adolescentes. O uso de insulina em DM2 deve ser restrito a pacientes sintomáticos, com glicemias extremamente elevadas ou contra-indicações ao uso de agentes orais.

O controle das co-morbidades como HAS e dislipidemia também é fundamental.

O objetivo primordial do tratamento do diabetes é a redução das complicações agudas e crônicas, micro e macrovasculares.

PREVENÇÃO ◀

O diabetes tipo 2 pode ser prevenido ou ter seu início retardado em indivíduos de alto risco por meio de mudanças no estilo de vida, como a redução do sedentarismo e da ingestão de gorduras saturadas. A adoção da prática de atividade física durante 150 minutos por semana durante menos de três anos levou à diminuição da incidência de DM2 em 58%⁽¹⁴⁾. Isso ocorre provavelmente por redução da insulinemia e aumento da sensibilidade insulínica, o que também já foi demonstrado em adolescentes (*op. cit.*).

O uso de metformina também provou-se útil em populações de alto risco para prevenção de DM2, reduzindo sua incidência em 31% (*op. cit.*), com efeitos diretos na insulinemia e glicemia, com base em estudos clínicos já realizados em faixa etária mais jovem com sucesso⁽¹⁵⁾.

O primeiro passo na profilaxia da síndrome metabólica deve ser a prevenção da obesidade na infância.

CONCLUSÃO ◀

Com o aumento da prevalência da obesidade em nossa população, DM2 na infância e na ado-

lescência vem se tornando uma patologia cada vez mais freqüente. A presença de acanthosis nigricans, história familiar positiva e outros fatores de risco associados à resistência insulínica devem

chamar a atenção do profissional de saúde que lida com o adolescente para o seu rastreamento, além de alertar o paciente e sua família para a sua prevenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steinberger J, Daniels RS. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association Scientific Statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee and the Diabetes Committee. *Circulation* 2003; 107: 1448-53.
2. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
3. Zeitler P, Love K. Type 2 diabetes and insulin resistance in adolescents. *Endocrinologist* 2001; 11: 35-40.
4. Caprio S, Sherwin RS, Barbetta G et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 802-10.
5. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000; 247: 301-10.
6. Franco LJ, Malerbi DA. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population. The Brazilian Cooperative Group on the study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992; 15(11): 1509-16.
7. Winter W, Young R, Joe J, Rosenbloom A. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 345-54.
8. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: Consensus Statement. *Diabetes Care* 2000; 23(3): 381-9.
9. Von Kries R, Koletzko B, Osankova K, Lhotska L, Vignerova J, Toschke A. Overweight and obesity in 6 to 14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breast-feeding. *J Pediatr* 2002; 141(6): 764-9.
10. Goran M, Ball G, Cruz M. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *The Journal of Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(4): 1417-27.
11. Flett B, Mmath CM, Dean HJ et al. Type 2 diabetes in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 651-4.
12. Tomlinson JM, Park JS, Peterokova VA, Arslanian S, Jones KE. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25(1): 89-94.
13. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations: standards of medical care. *Diabetes Care* 2003; 26(S1): S37.
14. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
15. Bursley D, Freemark M. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107(4): 617-22.
16. Gabbay M, Cesarinni PR, Dib SA. Diabetes mellitus do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura. *J Pediatr* 2003; 79(3): 201-8.