



ARTIGO DE REVISÃO

## Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence<sup>☆</sup>

Patrícia F. Pereira<sup>a,\*</sup>, Rita de Cássia G. Alfenas<sup>b</sup> e Raquel Maria A. Araújo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil

Recebido em 26 de dezembro de 2012; aceito em 26 de fevereiro de 2013

### KEYWORDS

Breastfeeding;  
Blood glucose;  
Type 1 diabetes mellitus;  
Type 2 diabetes mellitus

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to perform a review to investigate the influence of breastfeeding as a protective agent against the onset of diabetes in children.

**Sources:** Non-systematic review of SciELO, LILACS, MEDLINE, Scopus, and VHL databases, and selection of the 52 most relevant studies. A total of 21 articles, specifically on the topic, were analyzed (nine related to type 1 diabetes and 12 to type 2 diabetes).

**Data synthesis:** The duration and exclusivity of breastfeeding, as well as the early use of cow's milk, have been shown to be important risk factors for developing diabetes. It is believed that human milk contains substances that promote the maturation of the immune system, which protect against the onset of type 1 diabetes. Moreover, human milk has bioactive substances that promote satiety and energy balance, preventing excess weight gain during childhood, thus protecting against the development of type 2 diabetes. Although the above mentioned benefits have not been observed by some researchers, inaccuracies on dietary habit reports during childhood and the presence of interfering factors have been considered responsible for the lack of identification of beneficial effects.

**Conclusion:** Given the scientific evidence indicated in most published studies, it is believed that the lack of breastfeeding can be a modifiable risk factor for both type 1 and type 2 diabetes. Strategies aiming at the promotion and support of breastfeeding should be used by trained healthcare professionals in order to prevent the onset of diabetes.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.024>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Pereira PF, Alfenas RC, Araújo RM. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. J Pediatr (Rio J). 2014;90:7-15.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [patricia.feliciano@ufv.br](mailto:patricia.feliciano@ufv.br) (P.F. Pereira).

**PALAVRAS-CHAVE**

Aleitamento materno;  
Glicemia;  
Diabetes mellitus  
tipo 1;  
Diabetes mellitus  
tipo 2

**O aleitamento materno influencia o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus na criança? Uma análise das evidências atuais****Resumo**

**Objetivo:** Realizar uma análise crítica da literatura para avaliar a influência da amamentação no risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*.

**Fonte dos dados:** Revisão não sistemática nas bases de dados SciELO, LILACS, MEDLINE, Scopuse BVS, selecionando-se 52 referências mais relevantes. Especificamente sobre o tema, foram analisadas 21 (sendo 9 para diabetes tipo 1 e 12 para diabetes tipo 2).

**Síntese dos dados:** A duração, a exclusividade do aleitamento materno e uso precoce do leite de vaca têm sido apresentados como fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes. Acredita-se que o leite humano contenha substâncias que promovem a maturação do sistema imunológico protegendo contra o diabetes tipo 1. Além disso, ele possui substâncias bioativas, que promovem o equilíbrio energético e a saciedade, prevenindo o ganho de peso excessivo da criança e protegendo, conseqüentemente, contra o aparecimento do diabetes tipo 2. Apesar dos benefícios anteriormente citados não terem sido constatados por alguns pesquisadores, a imprecisão no relato dos hábitos dietéticos da infância e a presença de fatores interferentes têm sido responsabilizadas pela falta de identificação dos efeitos benéficos.

**Conclusão:** Diante das evidências científicas pautadas em grande parte dos estudos, acredita-se que a ausência da amamentação seja um possível fator de risco modificável para diabetes tipo 1 e tipo 2. Estratégias que visem à promoção e ao suporte ao aleitamento materno devem ser adotadas por profissionais de saúde devidamente treinados como forma de prevenir a manifestação da doença.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

**Introdução**

O diabetes *mellitus* (DM) está entre as principais causas de morbimortalidade. Sua prevalência mundial tem aumentado rapidamente, especialmente entre os países em desenvolvimento.<sup>1</sup> No Brasil, em 2010, a prevalência geral estimada, incluindo DM tipos 1 (DM1) e 2 (DM2) entre adultos, foi de 6,4% (aproximadamente 12 milhões). Destaca-se, no entanto, que o aumento da prevalência da doença é verificado em todo o mundo. Havia 371 milhões de diabéticos no mundo em 2012. Estima-se que, em 2030, cerca de 552 milhões de pessoas terão diabetes. Isto equivale a um diabético a cada 10 adultos, significando que, para se chegar a esse número, surgirão três novos casos a cada 10 segundos.<sup>2</sup> Embora o DM1 seja menos comum que o tipo 2, está aumentando a cada ano, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. A prevalência mundial de DM1 é de 0,1% a 0,3%, sendo que 78.000 novos casos aparecem a cada ano, especialmente entre jovens (< 5 anos de idade).<sup>2</sup> O DM2 acomete cerca de 7% da população geral.<sup>2</sup>

Os diabéticos apresentam risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, neuropatias e nefropatias, com diminuição da qualidade de vida e da sobrevivência.<sup>3</sup> Segundo a Federação Internacional do Diabetes, esta doença causou 4,8 milhões de mortes em 2012.<sup>2</sup> Devido à magnitude do problema e ao seu impacto na saúde pública, a identificação de medidas capazes de prevenir sua ocorrência é de grande interesse. Acredita-se que o leite materno seja capaz de exercer impacto positivo na saúde por prevenir a manifestação de doenças como o diabetes.<sup>4</sup>

No DM1, a destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas é transmitida geneticamente. Entretanto, verifica-se que nem todos os indivíduos que possuem o gene desenvolvem a

doença. Tal fato sugere a existência de fatores ambientais capazes de controlar sua manifestação. Acredita-se que o uso precoce do leite de vaca, um alimento altamente alergênico,<sup>5</sup> e a ausência do aleitamento materno sejam responsáveis pelo desencadeamento do processo autoimune citado anteriormente.<sup>6</sup> A destruição das células  $\beta$  ocorre, em média, durante 10 anos, coincidindo com o pico de incidência da doença, que ocorre na faixa etária entre 10 e 14 anos.<sup>7</sup>

A relação entre aleitamento materno e DM1 foi demonstrada em estudo de caso-controle envolvendo 1.390 pré-escolares. No referido estudo, observou-se que receber o leite materno por cinco meses ou mais atuou como fator de proteção contra o diabetes (OR: 0,71; IC 95%: 0,54-0,93).<sup>8</sup> Dessa forma, uma proporção considerável do risco de diabetes foi explicada por exposição modificável, sendo potencialmente passível de prevenção. O efeito protetor do leite humano tem sido associado às suas propriedades anti-infecciosas e pelo fato de o seu emprego evitar a exposição precoce a outros agentes etiológicos presentes em outros tipos de leite.<sup>9-11</sup> Contudo, alguns pesquisadores contestam tal relação.<sup>12,13</sup>

Indivíduos amamentados apresentam menores taxas de obesidade e DM2 que aqueles alimentados com fórmulas infantis.<sup>14,15</sup> Os benefícios averiguados são proporcionais à duração do aleitamento.<sup>16,17</sup> Tais efeitos têm sido atribuídos à regulação do apetite e menor ganho de peso em crianças amamentadas e/ou aos efeitos dos nutrientes ou constituintes bioativos presentes no leite humano.<sup>18</sup> A amamentação como prática protetora do DM2 também tem sido demonstrada em diversos outros estudos,<sup>19-21</sup> mas não em todos.<sup>18,22</sup> A divergência nesses resultados pode refletir a existência de vieses e fatores interferentes.

Diante do exposto, foi realizada uma análise crítica dos estudos publicados sobre o assunto, com o objetivo

de esclarecer a influência do aleitamento materno no risco de desenvolvimento do DM1 e DM2. Esta análise visou, também, à identificação de possíveis estratégias dietéticas passíveis de serem implementadas precocemente, para prevenir a manifestação da doença.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Sciverse Scopus* (Scopus) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Na busca, foram priorizadas as publicações sobre o tema realizadas nos últimos dez. Contudo, estudos considerados importantes e utilizados como referência desses artigos mais atuais foram buscados para complementar a revisão. As seguintes palavras-chave e seus respectivos correspondentes, em inglês, foram empregadas para pesquisa: aleitamento materno (*breastfeeding*), leite do peito (*breast milk*); lactação (*lactation*); alimentação na infância (*early infant feeding*); alimentação complementar (*complementary feeding*); diabetes mellitus (*diabetes mellitus*); diabetes tipo 1 (*type 1 diabetes*) e diabetes tipo 2 (*type 2 diabetes*). Utilizando o termo “breastfeeding” foram identificados 29.069 trabalhos publicados. Contudo, durante o refinamento por meio da inclusão dos termos “diabetes mellitus”, foram obtidos apenas 52 artigos. Desses, foram analisados 21 (sendo, nove para diabetes tipo 1, e 12 para diabetes tipo 2). Os demais artigos encontrados foram descartados por não tratarem especificamente do assunto em questão.

## O aleitamento materno e a manifestação de diabetes mellitus tipo 1

Borch-Johnsen et al., em 1984, foram os primeiros a apontar que o aleitamento materno parecia ter um efeito protetor contra o DM1, evitando ou retardando o aparecimento dessa doença. Propõe-se que a presença de agentes antimicrobianos, anti-inflamatórios e substâncias que promovem a maturação do sistema imunológico no leite humano exercam efeito protetor contra o DM1.<sup>23</sup>

Em animais propensos ao diabetes, a oferta prolongada e exclusiva do leite materno protegeu-os contra o diabetes autoimune, enquanto que a ingestão de alimentos sólidos aboliu completamente esse efeito protetor. Verificou-se que o aleitamento esteve correlacionado aos altos níveis de células T e baixos níveis de citocinas inflamatórias, tais como interferon- $\gamma$ , interleucina-4 e interleucina-10.<sup>24</sup> Estudos epidemiológicos em humanos também indicam a existência de relação similar.<sup>25-28</sup> Os resultados desses estudos sugerem que a alimentação adequada durante os primeiros meses de vida previne a manifestação da doença. Entretanto, esses efeitos positivos não foram identificados por alguns autores.<sup>13,29</sup>

Verifica-se que a exposição precoce ao leite de vaca aumenta a chance de adquirir DM1 quando comparada à adoção do aleitamento materno exclusivo até, pelo menos, quatro meses após o nascimento.<sup>30</sup>

Em estudo de meta-análise (17 estudos de caso-controle), foi avaliada a relação entre a alimentação na infância e o risco de DM1. Observou-se um efeito fraco entre nunca ter sido amamentado (OR:1,13; IC 95%: 1,04-1,23), um efeito moderado para fórmulas infantis (OR: 1,38; IC 95%:1,18-1,61), o uso do leite de vaca antes dos três meses de idade (OR:1,61; IC 95%: 1,31-1,98) e o risco de manifestação da doença. Verificou-se, ainda, que o efeito constatado para as populações com baixa prevalência de aleitamento materno era semelhante ao de nunca terem sido amamentadas. Destaca-se que tais efeitos não foram vistos em populações com altas taxas de aleitamento, assim como não foi observada a associação entre ter sido amamentado e nunca ter recebido leite materno com DM1 em populações nas quais a prevalência de amamentação é baixa. Desta forma, em pesquisas do tipo caso-controle, as diferenças na prevalência de diabetes e de aleitamento nas populações precisam ser avaliadas e consideradas no delineamento de cada estudo.<sup>31</sup>

Em meta-análise recente, compreendendo 43 estudos (dois coortes e 41 casos-controle) e uma amostra total de 9.874 pacientes com DM1, observou-se que o aleitamento materno exclusivo por mais que duas semanas reduz em 15% o risco da doença, tendo sido identificada pouca redução em resposta ao aleitamento materno (exclusivo ou não exclusivo) por mais de três meses. É possível que essa diferença possa ter ocorrido em função da acurácia das informações fornecidas pelas mães e obtidas por recordatórios, e do início do aleitamento comparado às fases posteriores. Considera-se a dificuldade de memória em relação à prática alimentar no início da vida como um importante fator de viés que pode afetar os resultados dos estudos.<sup>32</sup>

Evidências atuais de outra meta-análise (27 estudos de caso-controle e um coorte) mostram sete estudos indicando que a realização do aleitamento materno por um curto período ou a sua falta pode ser um dos principais fatores de risco para o DM1. Os resultados de outras cinco pesquisas também indicaram que, em comparação com crianças saudáveis, as diabéticas não foram amamentadas, ou o foram por um curto período de tempo. Além disso, em cinco estudos, constatou-se um aumento do risco de DM1 em associação à introdução precoce de leite de vaca e de outros substitutos do leite humano. Entretanto, em outros cinco verificou-se associação fraca ou nenhuma associação da doença e o curto período de aleitamento ou introdução precoce do leite de vaca. Em um estudo foi observada associação inversa entre aleitamento e o risco de DM1.<sup>33</sup>

É importante ressaltar que, em todas as meta-análises citadas, os autores colocam que a fraca associação algumas vezes encontrada entre aleitamento e DM1 pode refletir a existência de problemas metodológicos relacionados à fidedignidade dos dados analisados nos estudos. A falta de informações ou detalhamento sobre a duração do aleitamento materno, se o mesmo foi exclusivo ou não, o uso de fórmulas infantis e de leite de vaca, bem como a idade de introdução de alimentos complementares, são alguns já relatados.

Em estudo realizado em Campina Grande, com 128 crianças e adolescentes, verificou-se que 84,4% dos diabéticos foram expostos ao leite de vaca antes dos quatro meses de idade, enquanto que, no grupo controle, esse percentual foi de 64,1%. Em análise multivariada, foi cons-

tatada associação significativa entre exposição precoce ao leite de vaca e diabetes (OR: 4,09; IC 95%: 1,19-14,04).<sup>30</sup> Em outro estudo, envolvendo 200 crianças diabéticas do tipo 1 (dois a seis anos) na Arábia Saudita, foi demonstrada a associação entre DM1 vs consumo prolongado de leite de vaca (OR = 4,3), curta duração do aleitamento materno (OR = 3,5) e consumo excessivo de leite de vaca (OR = 2,4).<sup>34</sup>

Acredita-se que a albumina bovina sérica seja um dos possíveis fatores responsáveis pelo desencadeamento do processo autoimune envolvido na manifestação do DM1. Anticorpos para esta proteína foram encontrados em pacientes recentemente diagnosticados com a doença. Evidências epidemiológicas importantes indicam ainda a existência de forte correlação entre o consumo de leite de vaca e a incidência de DM1 em vários países.<sup>35</sup> Isto gera, então, poucas dúvidas de que o consumo de leite de vaca é também um “gatilho” para a manifestação do diabetes.

Na tabela 1 são apresentados os resumos de estudos que investigaram a existência de associação entre diabetes *mellitus* tipo 1 e a duração do aleitamento materno.

Após análise dos resultados desses estudos, constata-se a existência de controvérsias sobre o papel do leite humano no desenvolvimento do DM1. Apesar de os resultados do estudo de Leal et al.<sup>11</sup> terem indicado a existência de associação positiva entre aleitamento materno e DM1, este não tinha um grupo controle. Os controles são de fundamental importância para atenuar os possíveis efeitos exercidos por variáveis de confusão.

Outra dificuldade a considerar de que o aleitamento materno pode causar o DM1 está associada à data de início de destruição das células  $\beta$  pancreáticas, que começa em fase precoce da vida em crianças com predisposição genética à doença.<sup>36</sup> Assim, essa destruição pode se iniciar muitos anos antes do diagnóstico da doença, e as associações verificadas nos estudos podem refletir os efeitos de outros fatores precipitantes da doença, não necessariamente a de promotores do processo autoimune.<sup>37</sup>

Existe razão para crer que o desenvolvimento de doenças crônicas de base infecciosa ou imunológica possa ser influenciado pelo tipo de alimentação adotado no primeiro ano de vida. Apesar das controvérsias nos resultados dos estudos, a promoção do aleitamento materno contra a utilização do leite de vaca deve ser estimulada no primeiro ano de vida.

## O aleitamento materno e a manifestação de diabetes mellitus tipo 2

O relatório de evidências sobre os efeitos da amamentação da *Agency for Healthcare Research* destaca, dentre outros benefícios associados ao leite materno, a proteção contra o DM1 e o DM2,<sup>38</sup> o que tem sido reforçado por outros autores.<sup>39</sup>

As crianças que recebem leite materno têm menor risco de apresentar sobrepeso ao longo da infância, da adolescência<sup>40</sup> e da vida adulta.<sup>41</sup> A Organização Mundial da Saúde conduziu uma meta-análise, que incluiu 39 estudos publicados durante os últimos 40 anos. Os resultados do referido estudo indicaram que as crianças amamentadas são menos propensas a se tornarem obesas (OR: 0,78; IC 95%: 0,72-0,84), mesmo após ajuste para estado nutricional dos pais, nível socioeconômico e peso ao nascer.<sup>15</sup> Recentemente, essa proteção do aleitamento materno contra o excesso de peso também foi confirmada por outros autores.<sup>42</sup>

Além disso, essa prática foi associada à redução de 10% a 20% no risco de eventos cardiovasculares (doenças coronárias e derrame) em mulheres participantes do *Nurses' Health Study*.<sup>43</sup> Por outro lado, em estudo envolvendo homens não foi observada associação entre aleitamento materno e fatores de risco ou mortalidade cardiovascular.<sup>44</sup> Nele, os autores mais uma vez atribuem a falta de evidências aos vieses de memória das mães, visto que a avaliação do aleitamento foi realizada décadas após o nascimento.

Em estudo realizado, foi observada a prevalência de 1,2% de DM2 em amamentados, comparado a 3% naqueles que não receberam aleitamento. Contudo, não houve diferença significativa.<sup>45</sup> Segundo os autores, esse resultado ocorreu, possivelmente, pela baixa prevalência do diabetes na população avaliada.

Em uma coorte (n = 405), foi observada redução de 0,12% nos níveis de hemoglobina glicada em indivíduos adultos não diabéticos amamentados, comparados àqueles em que foi utilizada a mamadeira. Embora essa redução seja pequena, os autores ressaltam sua importância em saúde pública. Verificou-se, ainda, que o aleitamento se associou inversamente ao desenvolvimento da aterosclerose.<sup>46</sup>

O leite materno resulta em maior saciedade do que as fórmulas infantis, evitando o ganho de peso excessivo durante a infância. Assim, esse tipo de leite atua protegendo contra o desenvolvimento de obesidade e, consequentemente, do DM2.<sup>14</sup> O efeito protetor do aleitamento materno também foi verificado por outros autores.<sup>13,20</sup>

Contudo, essa relação não tem sido observada em outros estudos.<sup>18,22</sup> Entretanto, segundo Davis et al.,<sup>22</sup> tal fato pode ter ocorrido devido à utilização do método retrospectivo para investigação da história de aleitamento. Outra limitação desse estudo foi o tamanho reduzido da amostra, uma vez que os indivíduos foram divididos em categorias de duração do aleitamento, e ficaram somente oito deles na faixa de seis a 12 meses. Tais fatos podem ter mascarado a associação existente entre aleitamento e DM2. No estudo conduzido por Fall et al.,<sup>18</sup> a ausência de evidências sobre o efeito da duração do aleitamento sobre a manifestação do DM2 ou adiposidade foram atribuídos à falta de uma definição única para aleitamento materno exclusivo entre os estudos. Acredita-se, ainda, que associação entre aleitamento e DM2 possa ser afetada pelo efeito da “dose resposta”, isto é, quanto mais leite humano a criança recebe, menor o risco de desenvolver a doença. Entretanto, a obtenção de informações confiáveis em relação à quantidade de leite ingerida e a ingestão de alimentos complementares pode não acontecer, comprometendo, assim, a fidedignidade dos resultados dos estudos. É importante conhecer a predisposição genética dos pais para ajudar a separar fatores genéticos dos efeitos resultantes da oferta de alimentos inadequados para a criança.<sup>45</sup>

Na tabela 2 são apresentados os resumos dos estudos que investigaram a existência de associação entre diabetes *mellitus* tipo 2 e a duração do aleitamento materno.

Acredita-se que a proteção do aleitamento materno contra o sobrepeso e DM2 esteja associada aos seus constituintes bioquímicos e à sua composição nutricional diferenciada. Algumas substâncias bioativas podem promover o equilíbrio energético, reduzindo a deposição de gordura e favorecendo a obtenção de respostas metabólicas desejáveis. O

**Tabela 1** Estudos nos quais foi investigada a existência de associação entre diabetes mellitus tipo 1 e aleitamento materno

Estudo	Desenho	Amostra	Idade na avaliação	Tipo e tempo de amamentação	Método de coleta de dados	Ajuste para fatores interferentes	Resultados
Collado-Mesa & Díaz-Díaz <sup>12</sup>	Descritivo, retrospectivo	Cuba n = 263	?	Não avaliado, -2 meses e 3-44 meses (não informa se foi exclusivo)	Casos registrados em banco de dados nacional	-	Ausência de associação
Macedo et al. <sup>10</sup>	Caso-controle, retrospectivo	Brasil n = 124 (sendo 47 diabéticos e 77 sem a doença)	?	O tempo de amamentação foi analisado antes da introdução do em ambulatório leite de vaca	Pacientes com diagnóstico prévio acompanhados	-	Associação inversa verificada para o gênero feminino. Tempo médio de aleitamento materno exclusivo no grupo de estudo = 2,1 meses versus controle = 3,7 meses; p = 0,0449
Rosenbauer et al. <sup>28</sup>	Caso-controle, retrospectivo	Alemanha n = 760 casos/1871 controles	11-14 anos	Leite materno: ≥ 5 meses versus < 2 semanas	Casos registrados em banco de dados nacional	Consumo complementar de leite de vaca, história familiar de DM1, nível socioeconômico, idade materna, peso ao nascer, paridade	Aleitamento materno ≥5 semanas atuou como fator de proteção contra o DM1 (OR: 0,71 (IC: 0,54-0,93)
Viner et al. <sup>13</sup>	Longitudinal, autorrelato	Inglaterra, Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte n = 11261	5, 10 e 30 anos	Não recebeu leite materno; 3 meses e < 3 meses	Autorrelato dos participantes aos 30 anos de idade	-	Ausência de associação
Leal et al. <sup>11</sup>	Estudo descritivo, relato da mãe	Brasil n = 33 diabéticos tipo 1	?	Não recebeu leite materno, recebeu aleitamento por < 1 mês ou até 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses	Pacientes com diagnóstico prévio acompanhados em ambulatório	-	Associação verificada para o desmame precoce (aleitamento materno <6 meses) e a presença de diabetes (30,6% da amostra foi amamentada por menos de 1 mês e somente 12,1% alcançaram os seis meses)

DM1, diabetes mellitus tipo 1; IC, intervalo de confiança; OR, Odds Ratio.

**Tabela 2** Estudos nos quais foi investigada a existência de associação entre diabetes mellitus tipo 2 e aleitamento materno

Estudo	Desenho	Amostra	Idade da avaliação	Tipo e tempo	Método de de amamentação	Ajuste para coleta dos dados	Resultados fatores interferentes
Young et al. <sup>16</sup>	Caso-controle	Canadá n = 46 (casos) n = 92 (2 controles para cada caso)	< 18 anos	Não recebeu leite materno, < 6 meses ≥ 6 meses	Relato da mãe retrospectivo	Diabetes gestacional, consumo de álcool na gestação, tabagismo na gestação, peso ao nascer, estado nutricional materno	Crianças amamentadas por ≥ 6 apresentaram menor chance de desenvolverem DM2 comparada aquelas que receberam leite materno < 6 meses (OR: 0,36; IC 95%: 0,13-0,99)
Owen et al. <sup>14</sup>	Revisão sistemática	7 estudos (aleitamento materno, fórmula infantil e diabetes) n = 76744 (Austrália, Finlândia, Suécia)	1-71 anos	As classificações de aleitamento materno exclusivo variaram entre os estudos e foram mantidas nas análises conforme previamente classificadas	Os estudos definiram DM2 de diversas maneiras: teste de tolerância oral a glicose-75 g, glicemia de jejum, pós-carga ou glicemia de jejum, coleta de dados em questionários	Três estudos tinham informação acerca dos fatores de confusão relevantes (peso ao nascer, história familiar de diabetes, nível socioeconômico, estado nutricional individual e materno)	Indivíduos que foram amamentados apresentaram menor chance de ter DM2 (OR: 0,61; IC: 0,44-0,85). As OR foram similares antes e após ajuste
Davis et al. <sup>22</sup>	Retrospectivo para o aleitamento e coorte para estado nutricional	Latinos n = 240	8-13 anos	Não recebeu leite materno, < 6 meses ≥ 6 meses e < 12 meses, ≥ 12 meses	O estudo avaliou o risco de DM2 através do teste de tolerância a glicose intravenosa	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional, idade, gênero e composição corporal	Não houve efeito significativo do aleitamento materno nos fatores de risco para DM2
Mayer-Davis et al. <sup>19</sup>	Caso controle retrospectivo	Estados Unidos n = 80 com diabetes tipo 2 n = 167 (controle)		Não recebeu leite materno, ≥ 6 meses e < 6 meses	Relato da mãe retrospectivo	Idade, sexo, IMC atual, raça/etnia, peso ao nascer, diabetes materno, história familiar de diabetes, idade materna, IMC pré-gestacional, escolaridade materna, tabagismo durante a gestação, consumo de álcool durante a gravidez	Indivíduos que foram amamentados apresentaram menor chance de ter DM2 comparado àqueles que nunca receberam leite materno (OR: 0,26; IC 95%: 0,15-0,46). Após ajuste as associações permaneceram (OR: 0,4; 0,19-0,99), contudo quando o IMC foi adicionado ao modelo a associação foi atenuada (OR: 0,82; IC: 0,30-2,30), sugerindo possível mediação

Madsen et al. <sup>20</sup>	Transversal com análise de dados de uma coorte	Dinamarca n = 265	9 meses	Não recebeu leite materno, ≤ 2 vezes/dia ou ≥ 3 vezes/dia	No estudo avaliou-se o risco de DM2 através dos níveis glicêmicos e insulinêmicos	Gênero, aleitamento até 9 meses, duração do jejum e energia contida na refeição antes do jejum para o teste, dieta, pregas cutâneas, peso corporal, estatura e IMC aos 9 meses	através do peso atual da criança As análises que incorporaram a duração do aleitamento materno, mesmo após ajuste, evidenciaram uma dose resposta (teste de tendência: $p < 0,0001$ ) Os resultados foram semelhantes entre raça/etnia (hispânicos, não hispânicos brancos, não hispânicos negros) Os níveis de insulina foram menores no grupo amamentado até 9 meses comparado ao não amamentado (23,7 pmmol/L versus 37,0 pmmol/L; $p < 0,042$ ), com considerável baixas concentrações quanto mais vezes por dia foram amamentadas Os níveis glicêmicos não apresentaram diferença
Fall et al. <sup>18</sup>	Análise de dados de cinco cortes prospectivos	Brasil, Guatemala, Índia, Filipinas e África do Sul n = 10 912	15-41 anos	Aleitamento até nove meses (sim ou não) Apenas um estudo tinha informações sobre o aleitamento materno exclusivo	Em todos os estudos a coleta de dados sobre o aleitamento foi retrospectiva	As análises foram ajustadas por nível socioeconômico, escolaridade, idade, tabagismo, raça, moradia na zona urbana ou rural e peso ao nascer	Não foi associado
Veena et al. <sup>21</sup>	Corte	Índia n = 518	5 e 9,5 anos	< 3 meses, 3-5 meses, 6-8 meses, 9-11 meses, 12-17 meses, ≥ 18 meses	Relato da mãe	As análises foram ajustadas por gênero, idade, IMC atual, renda, escolaridade dos pais, residência urbana ou rural, peso ao nascer e diabetes gestacional O aleitamento materno prolongado foi associado a baixos níveis de insulina e HOMA-IR aos 5 anos, mas não aos 9,5 anos. As associações foram independentes dos potenciais fatores de confusão	

DM2, diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência insulínica; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; OR, Odds Ratio.

leite humano contém ácido docosaenoico (DHA). Além disso, o leite materno contém quantidade adequada de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) para garantir o número adequado de receptores insulínicos no cérebro da criança, necessários para manter o metabolismo glicêmico normal.<sup>47</sup> Observa-se que os fosfolípidios das membranas de crianças amamentadas apresentam quantidade significativamente maior de DHA e outros PUFAs do que aquelas não amamentadas ao seio. Acredita-se que baixas concentrações de DHA e PUFAs podem resultar em resistência insulínica.<sup>14</sup>

Altos níveis basal e pós-prandial de insulina e neurotensina (inibe a secreção de insulina e estimula a secreção de glucagon) têm sido relatados em lactentes alimentados com fórmulas em relação àqueles amamentados.<sup>48</sup> Tais diferenças podem levar ao desenvolvimento de resistência insulínica e DM2.

Ressalta-se que a maioria dos autores dos estudos analisados para esta revisão não informaram a duração do aleitamento ou forneceram informação sobre a alimentação complementar (tabela 2). A maioria desses estudos foi conduzida em países desenvolvidos, onde as mães que seguem os guias nutricionais tendem a ter alto nível de escolaridade e renda. As análises de dados provenientes de países de baixa e média rendas podem ajudar a identificar os efeitos de fatores de confusão, uma vez que a relação entre práticas alimentares na infância e classe social difere entre eles.<sup>18</sup>

Destaca-se que, por questões éticas, a grande maioria dos estudos disponíveis, envolvendo seres humanos, sobre os benefícios das formas alternativas de aleitamento são observacionais, e não comprovam a existência de uma relação de causa e efeito. Nesses estudos, o pequeno número de crianças amamentadas exclusivamente avaliadas também pode ser um importante fator limitante para a obtenção do poder estatístico necessário para se detectar os efeitos benéficos da conduta adotada.<sup>45</sup>

Em países de baixa e média rendas, apesar de a oferta do leite materno à criança ser uma prática comum, muitas mães introduzem alimentos complementares e interrompem o aleitamento precocemente.<sup>49</sup> A obesidade, o diabetes e as doenças cardiovasculares estão aumentando rapidamente nesses países.<sup>50</sup> Dessa forma, a promoção de práticas alimentares saudáveis na infância, com aleitamento materno exclusivo mantido até os seis meses, e de forma complementar até pelo menos dois anos, é uma estratégia de baixo custo e que pode afetar positivamente a saúde da criança ao longo de sua vida.

## Considerações finais

Apesar de ainda não haver consenso no meio científico, as evidências disponíveis até o momento colocam a falta do aleitamento materno como possível fator de risco modificável para a manifestação, tanto do DM1 quanto do DM2. Os benefícios do aleitamento materno têm sido atribuídos a substâncias bioativas, que promovem a maturação do sistema imunológico, reduzem a resistência insulínica e previnem o ganho de peso excessivo durante a infância.

Para esclarecer lacunas ainda existentes sobre os reais efeitos da adoção de práticas alimentares inadequadas, são necessários estudos longitudinais bem delineados, com cri-

térios mais claros de seleção dos participantes e ajuste para potenciais fatores de confusão, visando a elucidar os possíveis mecanismos responsáveis pelo impacto protetor do aleitamento materno na manifestação do DM. Torna-se importante identificar, em estudos futuros, a duração e a exclusividade do aleitamento, de forma a se evitar tal manifestação em indivíduos geneticamente predispostos à doença.

## Financiamento

Bolsa de doutorado da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) para Patrícia F. Pereira.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation Diabetes Atlas Methodology for Estimating Global and National Prevalence of Diabetes in Adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:322-32.
2. International Diabetes Federation [Internet]. *Diabetes Atlas* [acessado em 18 Set 2012]. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.* 2009. 330 p. [acessado em 4 Set 2012]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/>
4. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, et al. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:112-25.
5. Correa FF, Vieira MC, Yamamoto DR, Speridião P da G, de Moraes MB. Open challenge for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:163-6.
6. Philips JC, Radermecker RP. Type 1 diabetes: from genetic predisposition to hypothetical environmental triggers. *Rev Med Liege.* 2012;67:319-25.
7. Zimmet P. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in the prediction of insulin dependency. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996;34:S125-31.
8. Rosenbauer J, Herzig P, Kaiser P, Giani G. Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus - a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115:502-8.
9. Gimeno SG, Souza JM. Breast-feeding, bottle-feeding and the type 1 diabetes mellitus: examining the evidences. *Rev Bras Epidemiol.* 1998;1:4-13.
10. Macedo CL, Ferreira MC, Naujorks AA, Tercziany A, Costa FJ, David HC, et al. Aleitamento materno e diabetes mellitus do tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999;43:360-5.
11. Leal DT, Fialho FA, Dias IM, Nascimento L, Arruda WC. The profile of people with Type 1 Diabetes considering their history of breast feeding. *Esc Anna Nery.* 2011;15:68-74.
12. Collado-Mesa F, Diaz-Diaz O. Frequency and duration of breast-feeding in Cuban children with Type 1 diabetes mellitus (DM). *Rev Bras Epidemiol.* 1998;1:294-7.
13. Viner RM, Hindmarsh PC, Taylor B, Cole TJ. Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of Type 1 diabetes:



- findings from a longitudinal national birth cohort. *Diabet Med*. 2008;25:1056-61.
14. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1043-54.
  15. Horta BL, Bahl R, Martinés JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses. Geneva: World Health Organization; 2007. 52 p. [acessado em 24 Out 2012]. Disponível em: [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/9241595230/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241595230/en/index.html)
  16. Young TK, Martens PJ, Taback SP, Sellers EA, Dean HJ, Cheang M, et al. Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:651-5.
  17. Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS, Andersen LB, Wedderkopp N, Harro M, et al. Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study. *Arch Dis Child*. 2005;90:582-8.
  18. Fall CH, Borja JB, Osmond C, Richter L, Bhargava SK, Martorell R, et al. Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: data from five cohorts in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol*. 2011;40:47-62.
  19. Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Thomas J, et al. Breast-feeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic groups: the SEARCH for diabetes in youth case-control study. *Diabetes Care*. 2008;31:470-5.
  20. Madsen AL, Schack-Nielsen L, Larnkjaer A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Determinants of blood glucose and insulin in healthy 9-month-old term Danish infants; the SKOT cohort. *Diabet Med*. 2010;27:1350-7.
  21. Veena SR, Krishnaveni GV, Wills AK, Hill JC, Karat SC, Fall CH. Glucose tolerance and insulin resistance in Indian children: relationship to infant feeding pattern. *Diabetologia*. 2011;54:2533-7.
  22. Davis JN, Weigensberg MJ, Shaibi GQ, Crespo NC, Kelly LA, Lane CJ, et al. Influence of breastfeeding on obesity and type 2 diabetes risk factors in Latino youth with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:784-9.
  23. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zachau-Christiansen B, Kastrup K, et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet*. 1984;2:1083-6.
  24. Brugman S, Visser JT, Hillebrands JL, Bos NA, Rozing J. Prolonged exclusive breastfeeding reduces autoimmune diabetes incidence and increases regulatory T-cell frequency in bio-breeding diabetes-prone rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009; 25:380-7.
  25. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes*. 1988;37:1625-32.
  26. Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20: 150-7.
  27. Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, Venhacova J, Lebl J, Cinek O. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr*. 2006;165:114-9.
  28. 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 Metab Res Rev*. 2008;24:211-22.
  29. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. 1999;48:2145-9.
  30. Medeiros JS, Rivera MA, Benigna MJ, Cardoso MA, Costa MJ. Case-control study on early exposure to cow's milk and the occurrence of Diabetes Mellitus type 1 in Campina Grande in the State of Paraíba. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2003;3:271-80.
  31. Norris JM, Scott FW. A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role? *Epidemiology*. 1996;7:87-92.
  32. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J, Rosenbauer J, Cinek O, Svensson J, et al. Breast-feeding and childhood-onset type 1 diabetes: a pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care*. 2012;35:2215-25.
  33. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Patelarou A, Androulaki Z, Vardavas C. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutr Rev*. 2012;70:509-19.
  34. Megeid FY, Bakeit ZA, Karim BO. Early introduction of cow's milk and short duration of breastfeeding is associated with increasing risk of juvenile diabetes. *World J Med Sci*. 2011;6:54-60.
  35. Dahl-Jørgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care*. 1991;14:1081-3.
  36. Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes*. 1999;48:1501-7.
  37. Soltész G, Jeges S, Dahlquist G. Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. *Acta Paediatr*. 1994;83:730-5.
  38. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*. 2009;4:S17-30.
  39. Gouveri E, Papanas N, Hatzitolios AI, Maltezos E. Breastfeeding and diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7:135-42.
  40. Gunderson EP. Breast-feeding and diabetes: long-term impact on mothers and their infants. *Curr Diab Rep*. 2008;8:279-86.
  41. Parikh NI, Hwang SJ, Ingelsson E, Benjamin EJ, Fox CS, Vasan RS, et al. Breastfeeding in infancy and adult cardiovascular disease risk factors. *Am J Med*. 2009;122:656-63.
  42. Hunsberger M, Lanfer A, Reeske A, Veidebaum T, Russo P, Hadjigeorgiou C, et al. Infant feeding practices and prevalence of obesity in eight European countries - the IDEFICS study. *Public Health Nutr*. 2013;16:219-27.
  43. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hu FB, Michels KB, et al. Breastfeeding during infancy and the risk of cardiovascular disease in adulthood. *Epidemiology*. 2004;15:550-6.
  44. Martin RM, Ben-Shlomo Y, Gunnell D, Elwood P, Yarnell JW, Davey Smith G. Breast feeding and cardiovascular disease risk factors, incidence, and mortality: the Caerphilly study. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:121-9.
  45. Evenhouse E, Reilly S. Improved estimates of the benefits of breastfeeding using sibling comparisons to reduce selection bias. *Health Serv Res*. 2005;40:1781-802.
  46. Martin RM, Ebrahim S, Griffin M, Davey Smith G, Nicolaides AN, Georgiou N, et al. Breastfeeding and atherosclerosis: intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1482-8.
  47. Das UN. Breastfeeding prevents type 2 diabetes mellitus: but, how and why? *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1436-7.
  48. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:195-200.
  49. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet*. 2008; 371:243-60.
  50. Fall CH. Non-industrialised countries and affluence. *Br Med*