



ARTIGO DE REVISÃO

Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura

Type 2 Diabetes in children and adolescents: literature review

Monica Gabbay¹, Paulo R. Cesarini², Sergio A. Dib³

Resumo

Objetivo: análise crítica dos estudos sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do DM2 no jovem.

Métodos: revisão da literatura nos últimos 10 anos, através de pesquisa no banco de dados Medline, utilizando os termos “diabetes do tipo 2 no jovem”.

Resultados: a fisiopatologia do DM2 no jovem é semelhante à do adulto, e compreende tanto a resistência à ação da insulina como uma alteração na função da célula beta-pancreática. O antecedente familiar para DM2, a presença de obesidade, a *acanthosis nigricans*, o peptídeo C de jejum superior a 0,6 ng/ml, a ausência de auto-anticorpos antiilhotas pancreáticas, em combinações variáveis, são pontos importantes para o diagnóstico desse tipo de DM. Cinco a 25% dos jovens com esse tipo de DM podem apresentar cetoacidose no diagnóstico. Nesses pacientes, o tratamento inicial com insulina é possível de ser descontinuado durante a evolução. A aderência à dieta e ao exercício físico são os elementos mais importantes do tratamento destes adolescentes.

Conclusão: como a obesidade nos jovens tem aumentado, tanto em países industrializados como nos países em industrialização, o DM2 no jovem pode ser considerado um problema emergente também na nossa população.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(3):201-8: diabetes melito tipo 2, adolescente, epidemiologia.

Abstract

Objective: the objective of this manuscript was to perform a critical review of epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of T2DM in youth.

Sources of data: this review is based on the relevant literature published. The sources available for the authors were integrated with sources identified through Medline database. The key words used for searching were “Type 2 Diabetes in the Youth” in the last ten years.

Summary of the findings: the pathophysiology (altered beta-cell function and insulin resistance) of T2DM in youth is similar to adult’s pathophysiology. Familiar Type 2 diabetes history, presence of obesity, *acanthosis nigricans*, high fasting plasma C-peptide levels and absence of islet-cell auto-antibodies are important clues to diagnostic the T2DM in youth. Five to 25% of these patients can present ketosis at diagnosis. Insulin therapy can be discontinued during the evolution. Compliance to diet and an exercise program essential aspects of the treatment of adolescents.

Conclusion: as obesity in the young is currently increasing in several developed or developing countries, T2DM in the youth can be consider an emergent problem also in our population.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(3):201-8: type 2 diabetes mellitus, adolescent, epidemiology.

-
1. Endocrinologista Pediatra, Mestre em Pediatria pelo Curso de Pós-graduação em Pediatria da UNIFESP - Escola Paulista de Medicina.
 2. Doutor em Endocrinologia pelo Curso de Pós-Graduação em Endocrinologia Clínica da UNIFESP - Escola Paulista de Medicina.
 3. Professor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia e Coordenador do Centro de Diabetes da UNIFESP - Escola Paulista de Medicina.

Artigo submetido em 27.02.02, aceito em 31.07.02.

Introdução

Na primeira metade do século XX, já era observado que o diabetes melito, em crianças e adolescentes, podia se manifestar sob diferentes formas. Enquanto a maioria dos pacientes apresentava, na eclosão da doença, sintomas de poliúria, polidipsia, desidratação e cetose, com deteriora-

ção rápida do estado clínico, necessitando do uso da insulina para reverter o quadro, observou-se, também, crianças em que a doença apresentava-se de forma insidiosa, porém nem sempre acompanhada de cetose. Estas últimas crianças, que correspondiam a uma minoria, nas fases iniciais, não dependiam de insulino-terapia para a sobrevivência¹.

Posteriormente, sobretudo nas últimas três décadas, pesquisas nas áreas da genética, da imunologia e da metabologia puderam individualizar melhor as síndromes hiperglicêmicas em crianças e adolescentes, mostrando a sua grande variabilidade. Além do diabetes tipo 1 clássico, foram caracterizados o diabetes tipo MODY (do inglês, *maturity onset diabetes of the young* ou diabetes da maturidade com início na juventude)², o diabetes melito tipo 2 (DM2) do jovem e ainda formas mais raras, como o diabetes “atípico”³, as variantes da doença associadas a mutações do DNA mitocondrial⁴ e a síndrome de Wolfram⁵, entre outras.

O aumento da incidência do diabetes melito entre crianças e adolescentes é observado em diversas comunidades^{6,7}. Esforços são empreendidos, em vários níveis, com o objetivo de se detectar fatores responsáveis pela eclosão da doença nessa faixa etária, passíveis de correção ou intervenção. Paralelamente ao número cada vez maior de casos, observa-se a incidência crescente de formas da doença, principalmente em determinados grupos étnicos, até então consideradas raras nesta faixa etária, como é caso do DM2⁷⁻¹⁰.

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento crescente na prevalência do DM2 entre jovens. Anteriormente, essa forma correspondia a 1-2% dos casos de diabetes na juventude. Atualmente, observa-se que de 8% a 45% dos casos novos de diabetes diagnosticados nessa faixa etária, nos Estados Unidos, não tem a etiologia auto-imune demonstrada¹⁰.

O presente manuscrito discute os diferentes aspectos do DM2 no jovem.

Epidemiologia

O DM2, até recentemente, era considerado como uma entidade rara na adolescência. Entretanto, nas últimas décadas, nos países industrializados, vários autores vêm relatando grande aumento da incidência do diabetes em adolescentes, com características similares às do DM2 do adulto^{7,8,10,11}.

O aumento da incidência dessa patologia em jovens foi observado inicialmente em certas minorias étnicas, como os índios Pima, habitantes do estado do Arizona (EUA). Nestes, observou-se a frequência acima de 1% de indivíduos diabéticos na população com idade entre 15 a 24 anos, em sua maioria não dependentes de insulina exógena, apresentando significativa associação com obesidade. A prevalência desse tipo de diabetes nessa população foi de

22,3/1.000 na faixa etária de 10-14 anos, e de 50,9/1.000 na faixa etária de 15-19 anos¹². Posteriormente, prevalências elevadas da doença foram descritas em populações nativas do Canadá. Pinhas-Hamiel e cols.⁸, estudando população urbana de adolescentes, registraram aumento de dez vezes na incidência dessa forma de DM entre 1982 a 1994. No ano de 1994, o DM2 já correspondia a 33% dos casos de diabetes melito recém-diagnosticados em indivíduos com idade entre 10 e 19 anos, na região metropolitana de Cincinnati (EUA). Crianças e adolescentes de origem mexicana (*mexican-americans*) e da raça negra (*african-americans*) residentes naquele país, além de populações indígenas, mostram maior suscetibilidade à doença em relação aos indivíduos caucasóides^{8,9,11,13}. Sessenta e nove a 75% dos adolescentes portadores de DM2 são da raça negra naquele país^{8,11}.

O aumento do DM2 na juventude não é fato exclusivo da América do Norte. Entre japoneses em idade escolar, a incidência elevou-se, em vinte anos, de 0,2 para 7,6 por 100 mil indivíduos¹⁴. Um estudo, envolvendo uma amostra da população Líbia, mostra incidências de 19,6 e 35,3 para 100 mil indivíduos (dos sexos masculino e feminino, respectivamente)¹⁵. Os estudos mostram que a idade média de diagnóstico se situa entre doze e quatorze anos^{8,9}. O sexo feminino, entre crianças, adolescentes e adultos jovens, mostrou-se mais suscetível ao risco de desenvolver o DM2 em praticamente todas as comunidades estudadas^{8,14}, com exceção feita ao conjunto de indivíduos com idade inferior a 15 anos, pertencentes à população Líbia, onde ambos os sexos mostraram ter prevalência semelhante¹⁵.

O aumento na prevalência da obesidade na adolescência registrado nos últimos anos¹⁶⁻¹⁸ explicaria, em grande parte, o avanço do DM2 em populações jovens. Estudos relacionam as elevadas taxas de obesidade na infância e adolescência ao sedentarismo e à mudança nos hábitos alimentares, freqüentemente com dietas hipercalóricas e hipergordurosas^{19,20}. Outros estudos mostraram que a obesidade na infância e na adolescência constitui importante fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica, associada a doenças cardiovasculares na maturidade²¹.

Fisiopatologia

O diabetes melito tipo 2 clássico se caracteriza pela combinação de resistência à ação da insulina e à incapacidade da célula beta em manter uma adequada secreção de insulina²².

A resistência à ação da insulina (RI) é uma anormalidade primária e precoce no curso da doença. Esta se caracteriza pela diminuição da habilidade da insulina em estimular a utilização da glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo, prejudicando a supressão da lipólise mediada por esse hormônio. A oferta elevada de ácidos graxos livres altera ainda mais o transporte de glicose no músculo esquelético,

além de funcionar como potente inibidor da ação da insulina. Os ácidos graxos livres podem também interferir no transporte da insulina através do endotélio capilar²³.

A resistência à ação da insulina no fígado leva ao aumento da produção hepática de glicose. Numa fase inicial, a elevação nos níveis de glicemia é compensado pelo aumento da secreção de insulina, mas, à medida que o processo persiste por períodos prolongados, associa-se um efeito glicotóxico^{24,25}. Entende-se como efeito glicotóxico o aumento da resistência à ação da insulina e diminuição da função da célula beta, devido à hiperglicemia crônica.

Alguns fatores se relacionam com a expressão da RI, tais como fatores genéticos, raciais, puberdade, obesidade e o peso ao nascer. A RI pode ser geneticamente determinada, como ficou evidenciado no estudo de Eriksson e col., que encontrou diminuição da ação da insulina e hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, não diabéticos, de pacientes com DM2²⁷.

O efeito da raça na RI é mais complexo e se confunde, de certo modo, com outras variáveis, como a obesidade, mas fica evidente o seu papel ao analisar-se a insulina basal de crianças afro-americanas em relação as caucasianas. Os adolescentes saudáveis afro-americanos têm sensibilidade à insulina 30% menor e secreção de insulina na 1ª e 2ª fase maior que os seus controles caucasianos. Entre os afro-americanos, as meninas mostram sensibilidade à insulina ainda menor que os meninos, o que explicaria as altas taxas de DM2 em adolescentes afro-americanos, particularmente em meninas²⁶.

A idade média dos jovens ao diagnóstico do DM2 é de aproximadamente 13 anos, o que coincide com o meio da puberdade¹⁹. Estudos em crianças usando a técnica do *clamp* euglicêmico demonstraram que a puberdade é associada a uma RI relativa (diminuição de aproximadamente 30% da ação da insulina durante a puberdade, quando comparados às crianças pré-púberes). Esse fenômeno é compensado por um aumento na secreção de insulina, não havendo, em condições normais, alterações significativas da glicemia. O hormônio do crescimento (HC) e o fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growth factor* do tipo 1 ou IGF-1) parecem ser, pelo menos em parte, os responsáveis pelo aumento da resistência à insulina observada na puberdade^{28,30}. O HC atuaria estimulando a lipólise, proporcionando um aumento da oxidação de ácidos graxos livres, o que resultaria na diminuição da sensibilidade à ação da insulina²⁹. O efeito da ação androgênica, característica da puberdade, constitui alvo de discussão. Os níveis de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) parecem estar relacionados inversamente com uma menor captação periférica de glicose, entretanto não se observou aumento da insulinemia e do peptídeo C associados à elevação do hormônio sexual²⁸.

A obesidade na infância está associada ao aumento das concentrações de insulina de jejum e à resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa^{31,33}. A presença de níveis elevados de insulina de jejum é preditivo da obesidade na

adolescência. Estudo efetuado pelo nosso grupo, em crianças e adolescentes da Grande São Paulo, evidenciou elevação na resistência à ação da insulina em portadores de excesso de peso com antecedentes familiares de diabetes do tipo 2, sugerindo que já nessa faixa etária, como observado no adulto, a ação da insulina pode ser dificultada pela obesidade³⁴, condição essa de risco para o desenvolvimento do diabetes. No referido estudo, utilizando critérios para obesidade e sobrepeso de Cole e colaboradores³⁵, nos quais o indicativo para obesidade é o 99º percentual do índice de massa corpórea, observou-se prevalência de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) de 24,5% em meninas, e de 20,0% nos meninos com história familiar de DM2.

O antecedente familiar tem um papel fundamental na ocorrência do DM2 nesta faixa etária. Os indivíduos afetados têm, pelo menos, um dos parentes de primeiro ou segundo grau afetados, e 65% apresentam, ao menos, um familiar de primeiro grau portador de DM2^{22,36,37}. Pinhas-Hamiel e colaboradores, avaliando familiares de adolescentes com DM2, encontraram que os parentes de 1º grau desses adolescentes eram obesos e apresentavam incidência aumentada de DM2, além do aumento da RI. Esses familiares compartilhavam do mesmo estilo de vida do propósito, caracterizado por alto consumo de gorduras e sedentarismo¹⁹.

Outro fator de risco para o desenvolvimento de DM2 é o baixo peso ao nascer. Phillips e col. observaram que adultos que nasceram com baixo peso teriam um risco sete vezes maior de desenvolver intolerância à glicose e DM2³⁸. Estes estudos sugerem que uma nutrição inadequada intra-útero aumenta o risco de desenvolvimento da RI durante a vida do indivíduo. No momento, existem várias teorias para explicar esta associação³¹.

Entre os índios Pima, tanto o baixo quanto o alto peso de nascimento são fatores de risco para desenvolver DM2. A relação com o alto peso é ilustrada pela exposição do feto ao diabetes gestacional. A prevalência maior de DM2 na prole de mulheres que apresentaram diabetes durante a gestação do que na prole de mulheres que desenvolveram DM2 após a gestação sugere que o ambiente intrauterino anormal é o maior responsável pelo número aumentado de diabetes. Fatores associados com o ambiente intra-uterino, como a concentração de glicose, aminoácidos, lipídios, cetonas, entre outras substâncias, poderiam exercer um efeito direto sobre o feto, aumentando a secreção de insulina e, talvez, levando ao desenvolvimento de RI na criança³⁹.

Quadro clínico

A idade de maior incidência do DM2 do jovem é próxima dos 13 anos, guardando relação com o estágio III da Classificação de Tanner.

As crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, sendo que 50% são referidas ao serviço especializado, devido à glicosúria ou à

hiperglicemia em exame de rotina. Trinta por cento dos pacientes apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto. Algumas pacientes podem apresentar história de monilíase vaginal.

Aproximadamente 33% dos pacientes apresentam cetonúria no diagnóstico, e cinco a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nestes casos, o diagnóstico diferencial com DM tipo 1 pode ser realizado durante a história clínica ou evolução da doença, na medida em que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado no período de “lua de mel” habitual^{1,8,12,40}.

A obesidade, conforme exposto, apresenta-se de forma constante no DM2 do jovem. Aproximadamente 70% a 90% dessas crianças são obesas, sendo que 38% apresentam obesidade mórbida. O estudo de adolescentes com DM2 numa população de Cincinnati (EUA)⁸ mostrou que o índice de massa corpórea média foi de 38 kg/m². A obesidade e a história familiar parecem ter efeito aditivo no risco de desenvolvimento da doença, uma vez que o impacto da obesidade no risco do DM2 é maior em crianças com história familiar positiva para esta doença.

A *acanthosis nigricans* (AN), presente em quase 90% dessas crianças, é uma manifestação cutânea de resistência à insulina, que consiste em hiperpigmentação com espessamento das regiões flexurais do pescoço, axilas e região inguinal, de aspecto aveludado. Histologicamente se caracteriza por papilomatose e hiperqueratose, sendo o escurecimento devido ao espessamento do epitélio superficial que contém queratina. Há hiperplasia de todos os elementos da derme e epiderme, sugerindo uma estimulação por um fator de crescimento local. O aumento do IGF-1 e do *epiderme growth factor* (EGF) estariam implicados nesse processo⁴¹.

Desordens lipídicas, caracterizadas por aumento do colesterol total e do LDL colesterol, assim como dos triglicérides e hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem nas crianças com DM2, numa frequência de 6-15%⁴².

Diagnóstico

Na maioria dos pacientes, o diagnóstico de DM2 poderá ser baseado na apresentação clínica e no curso da doença. O diagnóstico de DM2 deve ser suspeito, sobretudo em pacientes adolescentes, negros, obesos, muitas vezes sem queixas clínicas, com história familiar positiva para a doença, e apresentando hiperglicemia e/ou glicosúria em exame de rotina.

Os indivíduos com MODY devem ser diferenciados do DM2 no jovem. No MODY, observa-se história familiar proeminente de DM, envolvendo três ou mais gerações consecutivas, o que é compatível com um padrão autossômico dominante de transmissão hereditária. A forma mais comum de apresentação é a hiperglicemia leve e assintomática, em crianças ou adolescentes não obesos. Alguns pacientes podem apresentar somente discretas hiperglicemias de jejum durante anos, enquanto que outros exibem graus

variáveis de intolerância à glicose por vários anos, antes da eclosão do diabetes. Estima-se que as variantes MODY correspondam de 1% a 5% de todas as formas de DM nos países industrializados⁴³.

Num paciente com diabetes de início abrupto, deve-se verificar a presença de obesidade (Figura 1). Em paciente com início agudo, não obeso e não pertencente a grupo étnico de risco, é mais provável que o mesmo seja portador de DM1. Quando o paciente for obeso, outros testes podem ser necessários, como a determinação do peptídeo C de jejum e, ocasionalmente, a dosagem de auto-anticorpos contra as células beta. Nos jovens com DM2, geralmente os auto-anticorpos não estão presentes, e os níveis de peptídeo C estão geralmente normais ou elevados, apesar de não tão elevados como esperado para o grau de hiperglicemia. A dosagem do peptídeo C deve ser efetuada após a compensação clínica, com glicemia de jejum próxima de 120 mg/dl, para se afastar um possível efeito glicotóxico sobre a célula beta.

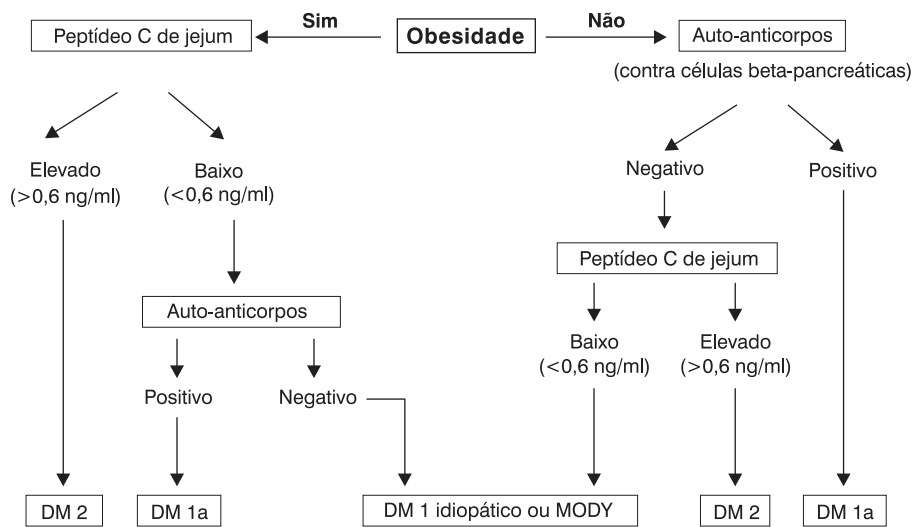
Katzef e colaboradores, analisando o peptídeo C de dois grupos de crianças, entre os índios Pima com DM2 e caucasóides com DM1, verificaram que a determinação urinária ou plasmática do peptídeo C foi suficiente para discriminar os dois grupos⁴⁴. Os baixos valores encontrados nas crianças caucasianas refletem a insulinopenia típica do DM1, enquanto que o diabetes dos índios Pima, mesmo quando iniciado em idade precoce, não é insulinopênico⁴⁴. Assim, valores do peptídeo C no jejum maiores que 0,6 ng/ml (0,2 nmol/l) ou após sobrecarga com Sustacal[®] oral maiores que 1,5 ng/ml (0,6 nmol/L) demonstram reservas de insulina significativas⁴⁵.

Os auto-anticorpos positivos contra insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) ou tirosina-fosfatase (IA2) estão presentes em 85-98% dos pacientes DM1 de origem auto-imune. Já em obesos com história sugestiva de DM2, que desenvolveram cetoacidose ao diagnóstico, a prevalência de auto-anticorpos (antiIhotas-ICA, antiIA2 e antiGAD 65) é no máximo de 15%^{46,47}.

A frequência de auto-anticorpos contra células beta em crianças caucasianas saudáveis é de 1-4%, de modo que a presença isolada de auto-anticorpos não é suficiente para excluir o DM2 em jovens, ou afirmar o diagnóstico de DM1.

Estudo avaliando amostra da população da Grande São Paulo evidenciou frequência de 1,4% de positividade para o antiGAD em adolescentes sem história familiar de diabetes do tipo 1 ou do tipo 2. Nos parentes de primeiro grau de DM1 brasileiros, a positividade varia de 3,5% a 10,4% para o antiGAD, e 2,7% a 3,6% para o antiIA2^{45,48}. Em um grupo de 61 adolescentes, parentes de DM2, não se observou positividade, seja para antiGAD, seja para antiIA2³⁴.

O diagnóstico de DM2 na infância deverá ser feito levando em consideração critérios clínicos como a idade e o sexo do paciente, presença de obesidade e história familiar positiva para DM2. Não temos dados, até o momento,



Modificado de: Hansen JR *et alii*⁵⁴

Figura 1 - Diagnóstico do tipo do diabetes melito na criança e no adolescente

para considerar a cor como fator de risco, devido à alta miscigenação brasileira.

Após estes critérios, os casos duvidosos, principalmente aqueles com cetoacidose inicial, devem ser submetidos à pesquisa para avaliação da função da célula beta através da dosagem do peptídeo C e da detecção de marcadores do processo auto-imunes, a partir da pesquisa de auto-anticorpos antiilhotas (antiGAD, antiIA2, ICA e antiinsulina) (Figura 1).

Segundo o Consenso da Associação Americana de Diabetes, deverá submeter-se à triagem para DM2 na infância toda criança obesa (IMC maior que o percentil 85 para a idade e sexo, ou peso maior que 120% do ideal para estatura) que apresente dois ou mais dos fatores de risco abaixo:

- história familiar positiva para DM2 em parentes de 1º ou 2º grau;
- grupo étnico de risco (índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do pacífico);
- sinais de RI ou condições associadas à RI (*acanthosis nigricans*, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos).

A triagem deverá ser realizada, preferentemente, com a glicemia de jejum, a cada dois anos, iniciada após os dez anos de idade¹².

Os níveis para a glicemia de jejum, baseados nos critérios atualmente adotados para o diagnóstico do DM2, são os mesmos para adultos ou crianças¹². Entretanto, é interessante comunicar que a classificação, em percentis, das glicemias de jejum, obtidas em um grupo de 305 crianças e adolescentes normais, mostrou a seguinte distribuição: 5º percentil: 77mg/dl, 25º: 84mg/dl, 50º: 90mg/dl, 95º: 106mg/dl, e 99º: 108mg/dl. Estes dados, obtidos em um estudo recente de uma amostra de jovens da população da Grande São Paulo, sugerem que apenas aproximadamente 5% dos adolescentes possuem a glicemia de jejum entre 106 e 108 mg/dl³⁴.

Tratamento

As metas para o tratamento do DM2 no jovem não diferem das propostas para o DM1, que são as seguintes: manter o jovem assintomático, prevenir complicações agudas e crônicas da hiperglicemia, tentando alcançar normoglicemia, sem hipoglicemias frequentes, e manter um ritmo normal de crescimento e desenvolvimento, além do controle do peso.

Entretanto, vários são os desafios enfrentados no tratamento do jovem com DM2. A natureza insidiosa da síndrome, o atraso na procura pela assistência médica e o reconhecimento tardio da doença pelo pediatra, ainda pouco familiarizado com a patologia, estão entre os fatores considera-

dos nesse sentido. O adolescente, quando da eclosão da doença, já possui um padrão de comportamento estabelecido em relação à alimentação e à atividade física. A resistência às mudanças de hábitos, somada às características próprias da idade e, ainda, ao fato desses indivíduos não se sentirem “doentes o suficiente”, concorrem para a baixa adesão ao tratamento⁴⁹.

Assim como no DM1, o sucesso do tratamento está na educação. Crianças e adolescentes obesos e seus pais devem receber explicações claras sobre a patogenia da obesidade e o risco associado em desenvolver DM2. O ponto fundamental do tratamento é a modificação do estilo de vida, incluindo modificações dietéticas e aumento da atividade física. A abordagem visa reconhecer os hábitos alimentares antigos, sugerindo modificações que propiciem a redução do peso, sem prejuízo no ritmo de crescimento, além de estimular atividade física diária como caminhadas, andar de bicicleta e subir escadas. Recomenda-se que todos os membros da família devam adotar as mesmas características alimentares saudáveis e realizar exercícios em conjunto ou individualmente.

A dieta com restrição calórica adequada à idade melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade insulínica, por diminuir a produção hepática de glicose⁵⁰. O exercício aumenta a sensibilidade periférica à insulina através da diminuição da massa gorda.

O sucesso do tratamento com dieta e exercício é atingido quando o paciente mantém um crescimento normal, com controle de peso, glicemia de jejum próximo da normalidade (inferior a 120 mg/dl) e uma hemoglobina glicada próxima dos seus valores normais. Quando as metas do tratamento não são atingidas apenas com as mudanças de estilo de vida, a terapia farmacológica deve ser indicada.

O tratamento medicamentoso do DM2 em crianças e adolescentes é ainda alvo de discussões. As condutas são baseadas, de maneira geral, na experiência obtida com o tratamento de adultos. Assim, o plano, por etapas, de controle dietético associado a exercícios físicos e o uso de hipoglicemiante oral e insulina carece de consenso amplo^{1,42}.

As sulfoniluréias aumentam a secreção de insulina e podem ser usadas em pacientes com MODY. No entanto, os adolescentes com DM2 são hiperinsulinêmicos, e a primeira escolha medicamentosa recai sobre a metformina. A metformina age através da diminuição da produção hepática de glicose, aumentando a sensibilidade do fígado à insulina, e a captação de glicose no músculo, sem efeito direto nas células beta-pancreáticas. Este medicamento tem a vantagem, sobre as sulfoniluréias, de reduzir igualmente a hemoglobina glicada, sem os riscos de hipoglicemia, e contribui para a diminuição do peso ou, pelo menos, a sua manutenção. Além disso, favorece a diminuição dos níveis do LDL colesterol e triglicérides e contribui para a normalização das alterações ovulatórias em meninas com síndrome dos ovários policísticos. Os efeitos colaterais mais frequentes da metformina são a anorexia, náuseas e diar-

reia. Raramente podem causar diminuição da absorção de vitamina B12. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, e, por isso, é contra indicado o seu uso em pacientes com diminuição da função renal ou hepática, na presença de hipóxia ou infecção severa. Nestas situações, está indicado o uso de insulina.

A insulina deverá ser utilizada em todos os casos com quadro clínico muito sintomático, nos quais houver, inicialmente, cetoacidose e glicemias superiores a 300mg/dl. Após a caracterização do DM2 no jovem, a dose de insulina deve ser descontinuada progressivamente, na medida em que o paciente permaneça euglicêmico, até a retirada completa, quando então o paciente se manterá com a dieta e exercícios associados à metformina, se necessário. É importante lembrar que recentemente foi demonstrado, em uma população adulta americana, que a intervenção na mudança do estilo de vida (dieta associada aos exercícios físicos) foram mais efetivos que a metformina em reduzir a incidência de diabetes⁵¹.

Um estudo multicêntrico, publicado recentemente⁵², confirmou a segurança e efetividade da metformina no tratamento do DM2 pediátrico. Os efeitos colaterais encontrados em até 25% dos jovens foram diarreia e/ou dor abdominal. Estes efeitos ocorreram no início do tratamento, mas foram reduzidos significativamente com o tempo e diminuição das doses de metformina.

Prevenção

Os maiores estudos sobre prevenção de DM2 foram realizados nos índios Pima, por tratar-se de um grupo com a maior incidência de DM2 em todas as faixas etárias.

Em 1990, um programa de triagem, diagnóstico e tratamento para diabetes na infância foi realizado numa escola elementar, na comunidade indígena *Gila River*. O estudo documentou alta taxa de obesidade e história familiar de diabetes, além de uma incidência aumentada de DM2 nas crianças. As crianças com glicemia superior a 200 mg/dl, duas horas após uma sobrecarga oral de glicose, eram encaminhadas para tratamento. Aquelas com glicemia de duas horas pós-prandial entre 140-200mg/dl eram encaminhadas para um programa de educação dirigida (dieta e exercício) em casa e na escola, além de se estimular a participação destas crianças de risco em acampamentos educativos com crianças diabéticas. O programa mostrou-se eficaz para melhorar a atividade física dessas crianças, além de ajudar no controle do peso⁵².

Os resultados obtidos no estudo QUEST, onde foi avaliado o efeito de mudanças dos hábitos de vida sobre crianças de risco e seus respectivos pais, mostraram a efetividade do programa nutricional e da atividade física na prevenção do DM2 e na diminuição do ganho de peso. A partir desses resultados, estratégias no âmbito de saúde pública podem ser estabelecidas, visando a prevenção da doença⁵³.

Referências bibliográficas

1. Glaser NS. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(2):307-37.
2. Fajans SS. Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* 1990;12:49-64.
3. Banerj MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. Antibody negative NIDDM in adult black subject with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. *Diabetes* 1994; 43(6):741-5.
4. Alcolado JC, Majid A, Brockington M, Sweeney MG, Morgan R, Rees A, et al. Mitochondrial gene defects in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1994;37(4):372-6.
5. Barrett TG, Bunday SE, MacLeod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346:1458-63.
6. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395-403.
7. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 345-54.
8. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-15.
9. Glaser N, McFeerly M, Jones, K. Non-insulin dependent diabetes mellitus in childhood. *J Invest Med* 1995;43:134A.
10. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engugau MM, Rios-Burrows N, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
11. Pihoker C, Scott CR, Lensing SY, Crandock MM, Smith JM. Non-insulin dependent diabetes mellitus in African American youths of Arkansas. *Clin Pediatr* 1998;37:97-102.
12. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23(3):381-9.
13. Neufeld ND, Raffal LJ, Landon C, Chen Y-DI, Vadheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-6.
14. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus (insulin-dependent) and type 2 diabetes mellitus (non-insulin-dependent) in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24(suppl):S7-13.
15. Kadiki OA, Reddy MR, Marzouk AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;32:165-73.
16. Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM, Weber CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child* 1987; 141:535-40.
17. Campaigne BN, Morrison JAS, Schumann BC, Falkner F, Lakatos E, Sprecher D, et al. Indexes of obesity and comparisons with previous national survey data in 9- and 10-year old black and white girls. *J Pediatr* 1994;124:675-80.
18. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-94. *BMJ* 2001;322:24-6.
19. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM. The type 2 family. A setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:1063-7.
20. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamaguchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake of animal proteins and fat. *Clin Pediatr* 1998;37:111-5.
21. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996;45(2):235-40.
22. Zimmet P, Collins V, Dowse G, Knight L. Hyperinsulinaemia in youth is a predictor of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:534-41.
23. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin-resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.
24. Dean HJ. Diagnostic criteria for non insulin dependent diabetes in youth (NIDDM-Y). *Clin Pediatr* 1998;37:67-72.
25. Rosenbloom AL, House DV, Winter WE. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in minority youth: research priorities and needs. *Clin Pediatr* 1998;37:143-52.
26. Arslanian SA, Suprasongsin C. Differences in the vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr* 1996;129:440-3.
27. Eriksson J, Franssila K, Eksrtrand A. Early metabolic defects in people at increased risk for non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-43.
28. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987;110:481-7.
29. Arslanian SA, Kalhan SC. Correlation between fatty acid and glucose metabolism: potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes* 1994;43:908-14.
30. Acerini CL, Cheetham TD, Edge JA, Dunger, DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type I (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia* 2000;43:61-8.
31. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC. Glucose, insulin concentration and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia* 1994;37:617-23.
32. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV. Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia* 1996;39:1489-97.
33. Kobayashi K, Amemiya S, Higashida K, Ishihara T. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000;49:186-91.
34. Cesarini PR. Influência do antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 sobre o índice de massa corpórea, função de célula beta, sensibilidade à insulina e presença de autoanticorpos anti-GAD e IA2 em crianças e adolescentes [tese de doutorado]. São Paulo: UNIFESP; 2001.
35. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International Survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
36. Rosenbloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
37. Fagot-Campagna A, Narayan KMV. Type 2 diabetes in children [editorial]. *BMJ* 2001;322:377-8.
38. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994;37:150-4.
39. Pettitt D, Aleck K, Baird R, Carraher MJ, Bennett P, Knowler W. Congenital susceptibility to NIDDM. *Diabetes* 1998;37:622-8.
40. Libman I, Silva AA. Type II diabetes mellitus: no longer just adults. *Pediatr Ann* 1999;28:589-93.
41. Stuart CA, Gilkison R, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. *Acanthosis nigricans* as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998;37:73-80.
42. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children - an emerging problem. *Diabet Med* 2000;17:867-71.

43. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Mechanisms of disease: molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-80.
44. Katzeff H, Savage P, Barclay-White B, Nagulesparan, Bennett P. C-peptide measurement in the differentiation of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:264-8.
45. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen N, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1998;11:531-7.
46. Libman I, Pietropaolo M, Trucco M, Dorman J, Porte R, Becker D. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1824-7.
47. Umpierrez G, Woo W, Hagopian W, Isaccs S, Palmer J, Gaur L, et al. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1999;22:1517-23.
48. Alves LI, Silva MRE, Correia MRS, Fukui RT, Wajchenberg BL, Santos RF, et al. Prevalência de autoanticorpos ICA, IAA, anti-GAD65 e IA2 em familiares de diabéticos do tipo 1. *Anais do XXIV Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*. 2000:S43.
49. Jones KL. Non-insulin dependent diabetes in children and adolescents: the therapeutic challenge. *Clin Pediatr* 1998;37:103-10.
50. 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.
51. Jones KL, Silva A, Peterokova VA, Park J-S, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:89-94.
52. Knowler W, Narayan K, Hanson R, Nelson R, Bennett P, Tuomilehto J, et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995;44:483-8.
53. Cook V, Hurley J. Prevention of type 2 diabetes in childhood. *Clin Pediatr* 1998;37:123-30.
54. Hansen JR, Fulop MJ, Hunter MK. Type 2 diabetes mellitus in youth: a growing challenge. *Clin Diabetes* 2000;18(2):56-61.

Endereço para correspondência:

Dr. Sergio Atala Dib

Escola Paulista de Medicina

Rua Botucatu, 740 – Caixa Postal 20266

CEP 04034-970 – São Paulo, SP

Fone: (11) 5571.9826

E-mail: sadib@endocrino.epm.br