

A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

RESUMO

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica que se caracteriza pela combinação de resistência insulínica (RI) e à incapacidade da célula beta em manter uma adequada secreção de insulina, que tradicionalmente ocorre apenas em adultos. Entretanto, atualmente tem-se verificado a prevalência em crianças e adolescentes, associados à obesidade, antecedentes familiares, falta de atividade física e estilo de vida. Ao longo dos anos, a literatura tem mostrado que, gradativamente, crianças e adolescentes têm ingerido maior quantidade de bebidas contendo altas concentrações de carboidrato. Este comportamento, somado ao sedentarismo, corrobora o surgimento de sobrepeso e obesidade, e conseqüentemente DM2. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com os descritores diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina, nas bases de dados PubMed, Scielo e Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, resultando em 54 estudos analisados. Foram utilizados como critérios de exclusão, literaturas que abordaram DM1, DM2 em adultos e idosos e diabetes gestacional. E os de inclusão foram estudos sobre DM2 em crianças e adolescentes, idade até 19 anos (conforme OMS define idade limite para adolescência), fatores de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina entre os anos de 2008 á 2020, publicados em inglês e português. Após essas aplicações, foram incluídos 27 artigos. A pesquisa foi realizada de 28 de janeiro de 2020 a junho de 2020. O diagnóstico do DM2 em jovens ocorre em uma média de idade em que a puberdade está ocorrendo e o ambiente hormonal presente nesta faixa etária corrobora para sinais como *acanthosis nigricans* e hiperglicemia. Como a progressão para o DM2 é lenta, crianças e adolescentes permanecem em um estado hiperglicêmico intermediário, ou seja, pré-diabetes, totalmente assintomáticos que torna impossível estabelecer o início da doença. Esses indivíduos pré-diabéticos aos poucos irão evoluir para o DM2, onde cerca de 25% entre 3 a 5 anos após diagnóstico e 70% no decorrer da vida. A hiperglicemia, assim como outras comorbidades que acompanham o DM2, como por exemplo a dislipidemia e hipertensão, colaboram para o aparecimento de doenças na fase adulta. Os critérios diagnósticos se baseiam basicamente na avaliação da glicemia e da hemoglobina glicada. Os principais mecanismos terapêuticos para o portador de DM2 é a mudança dos hábitos de vida e em alguns casos a associação de terapia medicamentosa como a Metformina. A obesidade é uma realidade em muitos jovens e fatores genéticos, má alimentação e sedentarismo,

influenciam o desenvolvimento do DM2. É imprescindível a mudança de estilo de vida. Outros estudos são importantes, pois com a identificação, acompanhamento e tratamento desses jovens será possível melhorar a qualidade de vida no futuro.

Palavras-chaves: “diabetes mellitus tipo 2”, “obesidade”, “crianças” e “adolescentes”

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 se caracteriza por uma destruição autoimune às células pancreáticas produtoras de insulina. Já no DM2, pode haver deficiência na secreção ou resistência insulínica (RI). Em ambos os tipos, a hiperglicemia se faz presente, levando às complicações tardias como retinopatia, neuropatia, nefropatia e complicações cardiovasculares (1). O DM2 é uma doença metabólica crônica que se caracteriza pela combinação de RI e à incapacidade da célula beta em manter uma adequada secreção de insulina, que tradicionalmente ocorre apenas em adultos (1), entretanto, atualmente tem-se verificado a prevalência em crianças e adolescentes, associados à obesidade, antecedentes familiares, falta de atividade física e estilo de vida (2).

Levando em consideração a gravidade do DM2 e o impacto socioeconômico causado, é importante o estudo e pesquisas para melhorar o entendimento dos mecanismos envolvidos nos processos fisiopatológicos relacionados a esta doença. Um dos importantes mecanismos presentes no DM2 é a RI, uma anormalidade primária e precoce no curso da doença.

Fisiologicamente, nas ilhotas pancreáticas as células β produzem insulina e as células α glucagon, e ambas as células trabalham coordenadamente para o controle glicêmico. A insulina é secretada em resposta a altos níveis glicêmicos e é importante na redução glicêmica, pois promove a captação de glicose por células sensíveis/dependentes de insulina (como as células musculares e adipócitos), promovendo a glicólise e a formação de glicogênio e gordura. O DM2 estará estabelecido quando não houver insulina suficiente para reduzir a glicemia, normalmente resultado da RI e alterações na produção de insulina por falência das células β , que leva ao aumento da concentração de glicose no sangue (3).

Dessa forma, é imprescindível o estudo sobre desenvolvimento do DM2 em crianças e adolescentes, sendo que essa patologia é influenciada pelo estilo de vida da sociedade em que o paciente está inserido e os fatores de risco que contribuem para o indivíduo desenvolver a RI.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com os descritores diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina, nas bases de dados PubMed, Scielo e Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, resultando em 54 estudos analisados. Foram utilizados como critérios de exclusão, literaturas que abordaram DM1, DM2 em adultos e idosos e diabetes gestacional. E os de inclusão foram estudos sobre DM2 em crianças e adolescentes de até 19 anos (conforme OMS define idade limite para adolescência), fatores de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina entre os anos de 2008 á 2020, publicados em inglês e português. Após essas aplicações, foram incluídos 27 artigos. A pesquisa foi realizada de 28 de janeiro de 2020 a junho de 2020.

RESULTADOS

Conforme o *International Diabetes Federation*, há aproximadamente 463 milhões de pessoas diabéticas no mundo, sendo o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) o tipo mais comum, afetando 90% dos casos de diabetes. No Brasil, há cerca de 16,8 milhões de pessoas diabéticas, destacando-se como um dos países com maior número de portadores da doença (4). Já em relação à obesidade, esta já se tornou um problema mundial cuja prevalência tem aumentado a cada ano em vários países do planeta (5).

Está bem descrito na literatura a relação entre o diabetes e o DM2, e em ambos, observa-se a resistência à insulina (RI) em tecidos como o fígado, músculo e tecido adiposo, acompanhada de hiperinsulinemia compensatória (6). Fisiologicamente, a insulina estimula a glicogênese e lipogênese enquanto reduz a gliconeogênese, entretanto quando este efeito anabólico é perdido ao longo da evolução do DM2, haverá aumento da concentração de ácidos graxos livres (AGL) no sangue. A oferta elevada de AGL também prejudica o transporte de glicose no músculo estriado esquelético, além de funcionar como potente inibidor da ação da insulina (7). Esta grande quantidade de AGL induz ao aumento da produção hepática de lipoproteína VLDL (do inglês, *very low-density lipoprotein*), triglicerídeos e glicose, que induz ainda mais a produção de insulina pelo pâncreas que colabora à RI (8). Conforme este processo persiste por períodos prolongados, associado a um efeito glicotóxico causado pela hiperglicemia persistente, levará a processos patológicos como a esteato-hepatite não alcoólica (9).

Classicamente, o DM2 é uma doença que ocorre principalmente em adultos, contudo já é conhecido já começa a se desenvolver durante a metade para o final da puberdade (10). Usualmente, no decorrer da doença o indivíduo não percebe nenhum sinal, e portanto, acaba não recebendo o diagnóstico de diabetes mesmo estando em um estado classificado como pré-diabetes, que é quando já apresenta alterações da glicemia mas ainda está abaixo dos limites para ser considerado diabético (4). A progressão da hiperglicemia juntamente com fatores como idade e sobrepeso levarão a confirmação do DM2 (11).

Ao longo dos anos, a literatura tem mostrado que, gradativamente, crianças e adolescentes têm ingerido maior quantidade de bebidas contendo altas concentrações de carboidratos (12). Este comportamento, somado ao sedentarismo, colabora para o surgimento de sobrepeso e obesidade, e conseqüentemente DM2 (13). No Brasil, um estudo com crianças de 7 a 10 anos relacionou sobrepeso e obesidade com o consumo de alimentos de baixo valor nutricional e alta densidade calórica. Este comportamento é influenciado nas escolas no início da vida escolar, em que a criança fica sujeita às influências dos padrões alimentares, sendo esta fase típica para a formação de hábitos e comportamentos que podem perdurar durante a vida adulta (14). Em relação ao sobrepeso e obesidade, ambos estão fortemente relacionados ao DM2 (15). Um estudo longitudinal mostrou em um período de 15 anos que aproximadamente metade dos indivíduos obesos são diabéticos do tipo 2 (16). Esta forte relação entre obesidade e DM2 é apontada por vários outros estudos, indicando a obesidade como um importante fator de risco para o desenvolvimento do DM2 (2,16). Como observado nos adultos, a obesidade na infância e adolescência está associada à RI e hiperinsulinemia compensatória (17). Esta relação também é observada quando se avalia a história familiar, uma vez que o impacto da obesidade no risco do DM2 é maior em crianças com história familiar positiva para essa doença (18).

O diagnóstico do DM2 em jovens ocorre em uma média de idade em que a puberdade está em ocorrendo (19) que, com o aumento da produção do hormônio do crescimento (GH, do inglês *growth hormone*) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1, do inglês *insulin-like growth factor type 1*) promovem RI (19). O aumento de IGF-1 justifica o aparecimento de *acanthosis nigricans* (20), presente nesses jovens diabéticos.

Como a progressão para o DM2 é lenta, crianças e adolescentes permanecem em um estado hiperglicêmico intermediário, ou seja, pré-diabetes (1). Esses indivíduos pré-diabéticos aos poucos irão evoluir para o DM2, onde cerca de 25% entre 3 a 5 anos e 70% no decorrer da vida (21). A hiperglicemia, assim como outras comorbidades que acompanham o DM2, como

por exemplo a dislipidemia e hipertensão, colaboram para o aparecimento de doenças microvasculares (por exemplo, nefropatia, retinopatia e neuropatia) e macrovasculares (por exemplo, doença cardiovascular como o infarto do miocárdio e doença renal crônica) (15). A retinopatia, complicação mais frequente do DM2, tem relação com a duração do DM2 (22). Um estudo retrospectivo mostrou que há uma alta frequência de retinopatia em jovens que desenvolveram diabetes tipo 2 quando jovens quando comparados com os que desenvolveram na fase adulta (23).

DISCUSSÃO

Eventualmente, a pessoa que apresenta DM2 pode apresentar de maneira mais sutil os sintomas presentes no DM1, como sede excessiva, fadiga e necessidade frequente de urinar. Entretanto, pode permanecer em uma fase chamada pré-diabético, totalmente assintomático, o que torna impossível estabelecer o início da doença (24). Os critérios diagnósticos para o diabetes segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e *American Diabetes Association* (ADA) se baseiam basicamente na avaliação da glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). A procura por fatores de risco devem ser considerados para indivíduos de qualquer idade que apresentam sobrepeso ou obesidade ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Para o diagnóstico do pré-diabetes estabelece uma glicemia de jejum de 100-125mg/dL e HbA1c de 5,7-6,4% (1,24). A tabela 1 resume esses critérios.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para DM recomendados pela SBD e ADA

Exame	Valor diagnóstico
Glicose de jejum	$\geq 126 \text{ mg/dL}$
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose	$\geq 200 \text{ mg/dL}$
Glicemia ao acaso	$\geq 200 \text{ mg/dL}$
HbA1c	$\geq 6.5\%$

Adaptado de: SBD, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.

Conforme o American Diabetes Association, International Diabetes Federation e Organização Mundial de Saúde, os principais mecanismos terapêuticos para o portador do DM2 são exercício físico regular, dieta saudável e medicação, com o propósito de reduzir o peso, normalizar a glicemia e controlar qualquer comorbidade associada (4).

A modificação do estilo de vida é um importante fator para o manejo do DM2, incluindo modificações dietéticas e aumento da atividade física (15). Na tentativa de melhorar a dieta, o Ministério da Saúde do Brasil desenvolveu um conjunto de estratégias de promoção da alimentação saudável nas escolas, como parte da Política Nacional de Promoção da Saúde, contudo, são escassos os estudos que avaliaram o resultado de tais ações (14).

O exercício aumenta a sensibilidade periférica à insulina por meio da diminuição da massa gorda (15).

Em relação ao tratamento medicamentoso, existem alguns medicamentos que são utilizados na clínica, sendo a metformina a primeira linha medicamentosa comumente utilizada devido à sua ação em aumentar a sensibilidade à insulina, favorecendo a captação de glicose no fígado, músculo estriado esquelético e tecido adiposo (25). Sendo assim, observa-se uma melhora no perfil lipídico pela redução dos níveis de LDL-C e triglicérides (26), assim como no perfil glicêmico (27).

O tratamento para o DM2 em crianças e adolescentes é semelhante ao dos adultos, a orientação inicial é de restrição calórica e indicação de atividade física, a mudança no hábito de vida depende em grande parte da dedicação do paciente, cabe ao profissional da saúde dar instruções ao paciente, a DM2 costuma ser tratada pela Unidade Básica de Saúde - UBS, que na atenção primária permite o acesso a equipe multidisciplinar como o Núcleo de Apoio à Saúde da Família - NASF, dando subsídios para o paciente tratar a DM2 de maneira não farmacológica, sendo essa a primeira tentativa de tratamento.

Há estudos que mostram que para o tratamento a longo prazo do DM2 em jovens, a monoterapia com metformina não é suficiente, nesses casos evidencia a piora nos níveis de HbA1c (> 8,5%), sendo necessário introduzir tratamento insulínico (24).

CONCLUSÃO

O diabetes mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes é uma realidade. Apesar de apresentar causas secundárias, a causa primária está associada principalmente à obesidade, que já é considerada uma epidemia no mundo. O DM2 atinge todas as faixas etárias, tendo predominância em adultos e idosos, sendo assim os profissionais de saúde devem ter ciência da prevalência em crianças e adolescentes, considerando o atual contexto do estilo de vida, alimentar e ambiental da população. Além disso, antecedentes familiares e a falta de atividade física influenciam no desenvolvimento dessa doença na infância e adolescência, portanto, o acompanhamento médico desde o nascimento é fundamental para a saúde e qualidade de vida. É evidente medidas governamentais como investir em campanhas para orientar profissionais da saúde, para a prevenção da obesidade em crianças e adolescentes. Assim, tais medidas devem ser acompanhadas do aprimoramento do Programa Nacional de Alimentação Escolar, no sentido de promover atividades de educação nutricional que envolvam a comunidade escolar, incluindo os pais e funcionários das cantinas das escolas. A participação do nutricionista como agente de transformação e conscientização de alunos e da comunidade escolar, é um importante fator para a promoção à saúde, por meio da educação alimentar e nutricional, juntamente com a família e com os profissionais da saúde.

Ao realizar essa revisão de literatura, foi possível comprovar as limitações do estudo, principalmente na escassez de estudos nacionais atuais sobre o DM2 em jovens. Sendo assim, são necessárias mais pesquisas para que seja possível uma melhor visualização do perfil de crianças e adolescentes que tendem a desenvolver DM2 dentre outras patologias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 17;42(Suppl 1):S13–28. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc19-S002>
2. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ängquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1302–12.
3. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and

insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130–9.

4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed [Internet]. International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>

5. Ng SW, Zaghoul S, Ali HI, Harrison G, Popkin BM. The prevalence and trends of overweight, obesity and nutrition-related non-communicable diseases in the Arabian Gulf States. *Obes Rev*. 2011;12(1):1–13.

6. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–9.

7. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Adkins A, Schwenk WF, et al. Elevated Free Fatty Acids Impair Glucose Metabolism in Women. *Diabetes*. 2003;52(January):38–42.

8. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Jun 22];216(1):T1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160966>

9. Gabbay M.; Cesarini, P. R.; Dib SA. Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência fisiopatologia. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:201–8.

10. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: Epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):1–21.

11. Howells L, Musaddaq B, McKay AJ, Majeed A. Clinical impact of lifestyle interventions for the prevention of diabetes: An overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2016;6(12):1-17.

12. Aldwell K, Caillaud C, Galy O, Frayon S, Allman-Farinelli M. Tackling the Consumption of High Sugar Products among Children and Adolescents in the Pacific Islands: Implications for Future Research. *Healthcare*. 2018;6(3):81.

13. Pozzo CCD, Cibinello FU, Fujisawa DS. Capacidade funcional de exercício e hábitos de vida de crianças escolares. *Fisioter e Pesqui*. 2018;25(1):49–55.

14. Rossi CE, Costa L da CF, Machado M de S, de Andrade DF, de Vasconcelos F de AG. Factors associated with food consumption in schools and overweight/obesity in 7 to 10-year-old schoolchildren in the state of Santa Catarina, Brazil. *Cienc e Saude Coletiva*. 2019;24(2):443–54.

15. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes—Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):1–9.

16. Abbasi A, Juszczak D, van Jaarsveld CHM, Gulliford MC. Body mass index and

incident type 1 and type 2 diabetes in children and young adults: A retrospective cohort study. *J Endocr Soc.* 2017;1(5):524–37.

17. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane W V., Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Mar 14;346(11):802–10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012578>

18. Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental History of Diabetes in a Population-Based Study. *Diabetes Care* [Internet]. 1996 Aug 1;19(8):827–30. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.19.8.827>

19. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2016;16(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0751-5>

20. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: Pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(3):199–203.

21. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* [Internet]. 2012 Jun;379(9833):2279–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891203/>

22. Song SH. Significant retinopathy in young-onset type 2 vs. type 1 diabetes: a clinical observation. *Int J Clin Pract.* 2016;70(10):853–60.

23. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D’Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA* [Internet]. 2017 Feb 28;317(8):825. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.0686>

24. Diabetes SB de. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. Editora Clannad, editor. Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo; 2020. Available from: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/banners/Diretrizes_SBD_2020_04FEV20.pdf

25. Foretz M, Guigas B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>

26. Xu T, Brandmaier S, Messias AC, Herder C, Draisma HHM, Demirkan A, et al. Effects of Metformin on Metabolite Profiles and LDL Cholesterol in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Oct;38(10):1858–67. Available from:

<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc15-0658>

27. Gu S, Shi J, Tang Z, Sawhney M, Hu H, Shi L. Comparison of Glucose Lowering Effect of Metformin and Acarbose in Type 2 Diabetes Mellitus : A Meta-Analysis. 2015;1–22.