

Diabetes Tipo 2 na Infância e Adolescência

– Novos Doentes, Novos Desafios

Type 2 Diabetes in Childhood and Adolescence
– *New Patients, New Challenges*

H. Simões¹, F. Serra², S. Duarte³

1- Médico Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital das Forças Armadas

2- Médica Interna de Endocrinologia e Nutrição do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

3- Médico Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia e Nutrição do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Resumo

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) tem sido até à data a forma predominante de diabetes em idade pediátrica. Contudo, tem-se assistido a um crescimento dos casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) nesta faixa etária.

Objetivo: Proceder a uma recolha e resumo da informação científica clínica mais relevante sobre a DM 2 em idade pediátrica, no que concerne a risco de desenvolver diabetes, diagnóstico, desenvolvimento de complicações e tratamento.

Métodos: Pesquisa e revisão bibliográfica.

Conclusões: O risco de desenvolver DM 2 nos mais jovens está claramente associado ao problema da obesidade infantil. Trata-se de uma população em risco de desenvolver complicações da diabetes em idades precoces. É por vezes difícil distinguir entre diabetes tipos 1 e 2 nesta faixa etária, o que tem implicações óbvias no tratamento. A adopção de estilos de vida saudável e a metformina são fundamentais no tratamento. As alternativas para o tratamento da DM 2 pediátrica são ainda limitadas, pelo que a prevenção assume especial relevância.

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes has been the leading diabetes type among children and adolescents until nowadays. Nevertheless, we are assisting a pronounced growth of type 2 diabetes in this population.

Objectives: To collect and synthesize the most relevant clinical scientific information about type 2 diabetes occurring in childhood and adolescence, focusing on diabetes risk, diagnosis, progression to complications and treatment.

Methods: Literature search and review.

Conclusions: Type 2 diabetes risk is clearly associated with the problem of childhood obesity. We are dealing with a population with increased risk of developing diabetes complications at a young age. The distinction between type 1 and type 2 diabetes is not always straightforward, with consequent treatment implications. Lifestyle changes and metformin are the cornerstone of treatment. Therapeutic options for type 2 diabetes in pediatric patients are still limited, therefore prevention assumes special relevance.

> 1. INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) tem sido a forma mais frequente de diabetes em idade pediátrica. Porém, o aumento da incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2), agora também nas crianças e adolescentes, é um fenómeno

mundial, que afecta especialmente alguns grupos étnicos ^[1].

Nos EUA cerca de 1 em cada 3 novos casos de diabetes diagnosticada em indivíduos com menos de 18 anos, é causado por DM 2 ^[2]. Este aumento da incidência da DM 2 em crianças e jovens está claramente relacionado com a emergência alarmante da obesidade infantil, em resultado de um estilo de vida sedentário e uma alimentação predominantemente hipercalórica, também nestas faixas etárias. Em Hong Kong quase 90% dos casos de diabetes juvenil são do tipo 2 ^[3]. Nos EUA e Europa quase todos os jovens com DM 2 têm um IMC acima do percentil 85, mas isto não é necessariamente verdade

CORRESPONDÊNCIA

Helder Simões

Rua Comandante Luís Filipe Araújo nº 21, 1º E

Terrugem

2770-186 Paço de Arcos

Tel.: +351 966 706 678

E-mail: helderffs@gmail.com

para as populações asiáticas em que a percentagem de obesos entre os jovens com DM 2 é significativamente menor.

Os jovens com DM 2 estarão expostos a muitos anos de doença e terão grande risco de desenvolver complicações vasculares precocemente.

O diagnóstico e o tratamento da DM tipo 2 em idades pediátricas são complexos. A distinção entre DM 2 e DM 1 na criança e adolescente nem sempre é tão clara como poderia parecer. O número de opções terapêuticas relativas a fármacos anti-diabéticos orais aprovados para tratamento em idades pediátricas é limitado, e a implementação de medidas dietéticas e de actividade física nem sempre é fácil.

Os alvos terapêuticos no que respeita a glicémia são também questão de debate, considerando que esta é também uma população vulnerável à hipoglicemia.

> MÉTODOS

Efectuou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo a base de dados Pubmed® em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> usando a expressão *type 2 diabetes*, cruzada com as expressões *children, youth, pediatric, diagnosis* e *treatment* e ainda aplicando filtros etários para a faixa etária pretendida. Utilizou-se apenas informação respeitante a humanos até aos 18 anos, e privilegiou-se informação proveniente de ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises. Utilizaram-se apenas publicações posteriores a 1990. Recorreu-se ainda a fontes como recomendações de sociedades internacionais, livros de texto dedicados ao tema, e a referências bibliográficas consideradas relevantes encontradas nas publicações resultantes da pesquisa.

Esta revisão levou em consideração as últimas recomendações sobre o assunto, particularmente aquelas publicadas pela Sociedade Americana de Pediatria em 2013, pela *International Diabetes Federation (IDF)* e pela *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* em 2014, entre outras publicações recentes de autores e entidades com reconhecida competência nesta matéria.

> DIAGNÓSTICO

Apesar do aumento da incidência, de momento não se justificam rastreios generalizados da DM 2 nesta faixa etária. Em vez disso, os clínicos devem focar a sua atenção em grupos de risco. A DM 2 surge habitualmente em crianças e adolescentes com as seguintes características [4,5]:

- Excesso de peso ou obesidade (IMC \geq P85-P94 e IMC \geq P95 para a idade e sexo, respectivamente).
- História familiar marcada de DM 2.
- Início insidioso.
- Evidência de resistência a insulina, por exemplo, acantose *nigricans*, síndrome do ovário poliquístico (SOP).
- Doença hepática esteatósica não alcoólica.
- Capacidade de secreção de insulina relevante no diagnóstico (reflectida por elevação da insulina e/ou péptido C).
- Ausência de evidência de diabetes auto-imune (auto-anticorpos da DM 1 negativos).
- Jovens em idade pubertária ou após a puberdade, sendo rara em idades pré-pubescentes.

Quanto aos critérios de diagnóstico, aplicam-se os mesmos que definem a doença na idade adulta, aceites pela maioria das sociedades científicas:

- Glicémia plasmática de jejum (após pelo menos 8h de jejum) \geq 126 mg/dL ou,
- Glicémia plasmática 2h após prova de tolerância à glicose oral (PTGO) \geq 200 mg/dL ou,
- Glicémia plasmática ocasional \geq 200 mg/dL ou,
- Hb A1c \geq 6,5% (por método laboratorial padronizado/certificado).

Nota: PTGO com 1,75 g/kg, máximo de 75 g/dose.

Na ausência de sintomas claros de hiperglicemia (polidipsia, polifagia e poliúria) ou de hiperglicemia inequívoca, após um primeiro resultado alterado, é necessário um teste confirmatório, realizado noutra dia, para estabelecer o diagnóstico, podendo ser testado o mesmo parâmetro ou outro distinto. A PTGO deve ser evitada em doentes que apresentem um valor de glicémia marcadamente elevado, pelo risco de desencadear hiperglicemia importante.

O problema crescente da obesidade torna mais difícil a classificação do tipo de diabetes e não são raros os casos mal classificados, o que tem consequências relevantes. Dados de diversas populações sugerem que o aparecimento de DM 2 em crianças pré-adolescentes, mesmo se obesos, é raro. Por outro lado, a DM 1 pode surgir mesmo em doentes obesos e em raças/etnias com maior risco de DM 2. Cerca de 15 a 25% dos novos casos de DM 1 (ou de diabetes monogénica) em idade pediátrica são obesos. Para complicar o cenário, um número considerável de crianças e adolescentes, que pode variar entre 5 e 25%, a quem vem a ser diagnosticada DM 2, apresenta algum grau de cetonúria ou mesmo cetoacidose no diagnóstico. A somar a isto, pelo menos 15% dos doentes clinicamente classificados como DM 2 tem títulos de auto-anticorpos típicos da DM 1, mesmo entre os não insulino-tratados [5-10].

A história familiar também raramente auxilia na classificação. A DM 2 atinge prevalências superiores a 10% na maioria das populações, o que reduz a especificidade deste parâmetro. No que concerne à DM 1, sabe-se que alguns haplotipos associados ao sistema HLA apresentam extrema suscetibilidade para desenvolver DM 1 auto-imune; habitualmente, nestes casos existe uma história familiar positiva e maior risco para os elementos da família. Também nos casos de diabetes monogénica existe geralmente uma história relevante de diabetes em familiares próximos e de aparecimento precoce.

Em áreas geográficas e grupos etários em que a DM 1 predomina e em situações em que a distinção entre DM 1 e DM 2 não é clara, deve ser pesquisada a presença de auto-anticorpos, porque a presença destes marcadores de auto-imunidade determina em grande medida a atitude terapêutica a seguir. A presença de anticorpos indica geralmente necessidade de tratamento com insulina mais precoce. Por outro lado a presença destes marcadores de auto-imunidade indica a necessidade de investigar outras doenças auto-imunes. Mais, a presença destes marcadores de auto-imunidade aumenta o risco de DM 1 em parentes próximos.

Dosear insulina e péptido C, apesar de pouca acuidade diagnóstica em geral, pode ser útil em casos mais difíceis de esclarecer. São expectáveis valores baixos nos casos de DM 1 com mais de 12 a 14 meses de duração, e valores normais ou elevados durante os primeiros anos na DM 2 [4,5].

Os casos em que a diabetes se comporta nitidamente como uma DM 1, mas em que o doseamento de auto-anticorpos é negativo, devem ser considerados como Diabetes *mellitus* tipo 1B (idiopática, “não imune”, i.e. sem expressão mensurável de auto-imunidade). Este tipo é mais frequente em populações africanas e asiáticas [4].

Obviamente, nos doentes com hiperglicemia marcada e em todos aqueles que apresentem polidipsia, polifagia e poliúria (i.e., sintomas expoliativos, que podem incluir também emagrecimento), deve ser doseada cetonúria e cetonemia.

> TRATAMENTO

Atendendo às incertezas que podem existir no diagnóstico, os médicos devem garantir que é iniciada insulino-terapia às crianças e adolescentes diabéticos nos seguintes casos:

- Situações de cetoacidose,
- Casos rotulados como DM 2 com cetose,
- Em todas as situações em que o tipo de diabetes é incerto.

- Deve ainda ser iniciada insulino-terapia aos doentes com hiperglicemia marcada (glicémia ≥ 250 mg/dL, ou que tenham HbA1c $> 9\%$).

- Crianças com hiperglicemias moderadas, por exemplo entre 200-249mg/dL e assintomáticas, podem ser tratadas com insulina, metformina ou uma combinação de ambas [4,5].

Os doentes com hiperglicemia marcada mas sem cetose beneficiam também de tratamento com insulina, pelo menos a curto/médio prazo, com o objectivo de vencer a glucotoxicidade transitória que afecta as células β em situações de hiperglicemia marcada, e assim permitir um controlo glicémico adequado.

Medidas Focadas no Estilo de Vida

Todas as crianças e adolescentes com DM 2 devem ser alvo de um plano de adoção de estilos de vida saudável (AEVS), em que os pais ou outros responsáveis são elementos chave. Nesta faixa etária o exercício e uma alimentação equilibrada constituem elementos fulcrais para os normais desenvolvimento psicomotor e integração social. As possibilidades de sucesso aumentam se a família e/ou cuidadores, escola e comunidade estiverem envolvidos. Porém, a evidência sobre a eficácia do exercício e programas alimentares estruturados em crianças com DM 2 é limitada. A evidência sobre a eficácia da AEVS é mais robusta em crianças obesas, e nesta população demonstrou benefícios metabólicos e cardiovasculares [11].

A intervenção baseada exclusivamente na AEVS é na maior parte dos casos insuficiente para manter o controlo glicémico. Apenas cerca de 10% dos casos de DM 2 tratados só com dieta e exercício físico mantém os alvos glicémicos [12]. A adesão a estas medidas isoladas, sem farmacoterapia, parece ter menos sucesso do que a adesão a uma abordagem combinada [13]. Ainda assim, não é demais enfatizar a necessidade de adopção de estilos de vida saudáveis. Um grau moderado de restrição calórica pode induzir perda de peso ou impedir o ganho ponderal, aumentar a sensibilidade à insulina e melhorar o controlo metabólico. Estudos como o *Diabetes Prevention Program* são bons exemplos dos bons resultados que a AEVS pode alcançar na redução ponderal e da progressão de pré-diabetes para DM 2 [14]. Porém, a evidência sobre intervenções deste género em crianças e adolescentes com DM 2 é bem mais limitada. O estudo HEALTHY interveio em várias populações em idade escolar (4603 alunos, com média de idades de $11,3 \pm 0,6$ anos) implementando programas de AEVS tendo como objectivo a redução de factores de risco para DM 2. Esta

intervenção conseguiu alcançar benefícios significativos na redução do número de indivíduos com IMC \geq p90, do perímetro abdominal e na redução dos níveis de insulina em jejum [15]. De qualquer modo parece intuitivo que uma dieta equilibrada e exercício regular sejam benéficos na população pediátrica.

Alimentação

A Academia de Nutrição e Dietética Americana emitiu neste particular algumas recomendações genéricas úteis designadas *Pediatric Weight Management Evidence-Based Nutrition Practice Guidelines*. Para crianças entre os 6 e 12 anos, uma dieta equilibrada, com 900 a 1200 kcal/dia, está associada a melhorias ponderais e de composição corporal a curto e médio prazo. Em adolescentes entre os 13 e 18 anos, dietas equilibradas próximas dos 1200 kcal/dia alcançaram resultados semelhantes [16].

Algumas regras alimentares básicas parecem unânimes:

- 5 a 6 refeições diárias regulares (pequeno-almoço, almoço, jantar, lanche e pelo menos outra pequena refeição intercalar). Evitar ingesta adicional, como por exemplo *snacks* em frente ao televisor.
- Reduzir porções alimentares.
- Evitar bebidas calóricas (excepto leite).
- Aumentar o consumo de fibras, vegetais e frutas.
- Evitar alimentos ricos em gordura, e outros hipercalóricos.
- Manter uma distribuição racional de macronutrientes na ingestão calórica diária (ICD): hidratos de carbono (complexos) > 50%; gordura < 35% (gordura saturada < 10%), proteínas 10-15%. A sacarose não deve, em caso algum, ultrapassar 10% da ICD. Estas proporções aproximam-se do preconizado pela pirâmide alimentar comum.

Dietas muito restritivas, como as cetogénicas, podem ser utilizadas apenas em centros especializados, por períodos curtos e apenas em indivíduos com mais de 120% do seu peso ideal.

Exercício Físico

Reduzir o sedentarismo é fundamental. Recomenda-se reduzir o tempo de écran, i.e., o tempo despendido diante do televisor, consola ou computador a um máximo de 1 a 2 horas por dia. Estes passatempos são responsáveis por demasiado tempo de inactividade e, frequentemente, associam-se a ingestão desregulada de alimentos hipercalóricos.

Recomenda-se pelo menos 60 minutos diários de exercício moderado a intenso, com o intuito de impedir ga-

nho de peso adicional e/ou perda ponderal e melhorar o controlo glicémico [4,17]. A adesão ao exercício físico pode ser melhorada se ele for alvo de uma prescrição formal e se a família ou cuidadores forem envolvidos. Nem todas as famílias dispõem de recursos para recorrer a programas de exercício estruturado. É preferível uma abordagem individualizada que vá ao encontro das condicionantes e preferências de cada caso. Existem inúmeras opções para praticar exercício e quase sempre se consegue uma solução, desde que se resolva a questão motivacional.

Terapêutica Farmacológica

A metformina é o fármaco de escolha *ab initio*, desde que não exista cetonúria ou hiperglicemia exagerada. Neste caso, os doentes devem ser inicialmente medicados com insulina. A metformina apresenta uma série de efeitos benéficos de que se destacam os seguintes:

- Neutralidade no peso ou pequena perda ponderal;
- Baixo risco de hipoglicemia, o que implica também menor necessidade de pesquisa de glicemias capilares do que a terapêutica com insulina ou sulfonilureia;
- Melhoria da sensibilidade à insulina, o que permite reduzir doses de insulina;
- Potencial para regularizar ciclos menstruais em raparigas com síndrome do ovário poliquístico;
- Baixo custo [18,19].

Não se deve ultrapassar a dose de 2000 mg/dia de metformina. É recomendável começar-se em titulação lenta, p.e. começar com 250-500mg/dia e ir aumentando 250-500mg a cada semana até alcançar 1000mg duas vezes dia [4]. Deste modo podem minimizar-se efeitos gastrointestinais indesejáveis. É absolutamente contraindicado utilizar o fármaco com *clearances* de creatinina \leq 30 ml/min. Em doentes com *clearances* de creatinina entre 30 e 60 ml/min não se deve usar a dose máxima de metformina. Está também contraindicado o uso de metformina nas seguintes situações: infecções graves intercorrentes, doença respiratória grave, falência hepática, insuficiência cardíaca grave, choque e outras condições que conduzam a má perfusão periférica [20].

Dados do estudo TODAY, que incluiu 699 adolescentes com DM 2 com menos de 2 anos de duração, mostram que até 90% dos casos podem ser controlados de forma eficaz com metformina em monoterapia numa fase inicial. Porém a falência da monoterapia atingiu mais de 50% ao fim de 4 anos [21].

A metformina aumenta a sensibilidade à insulina e pode ser perfeitamente combinada com insulina na DM 2. Isto permite reduzir a dose total de insulina e minimizar o

aumento de peso associado à insulinoterapia. Nas raparigas com síndrome do ovário poliquístico e irregularidades menstruais/anovulação, a metformina pode ajudar a regularizar os ciclos menstruais.

Outros Anti-diabéticos

Não existem dados suficientemente robustos que permitam recomendar a utilização de outras classes de anti-diabéticos (AD) em crianças e adolescentes. E nenhuma das outras classes de AD está actualmente aprovada pelas entidades reguladoras do medicamento para uso em menores de 18 anos [5]. Ainda assim, existe um considerável acumulado de publicações e experiência clínica que sugere que, em casos muito particulares e de grande necessidade, se possa recorrer ao uso de sulfonilureias, mas também glinidas, inibidores da α -glucosidase ou mesmo glitazonas, com resultados similares aos obtidos em adultos [4,5,22].

Insulina

Uma injeção diária de insulina basal (NPH ou análogo) deve ser prescrita em doentes com hiperglicemia marcada, em casos de classificação dúbia, ou em doentes que não atinjam os objectivos glicémicos com as medidas supramencionadas. Regra geral as doses iniciais rondam 0,25 - 0,5 UI/kg/dia.

Durante a primeira fase deve procurar-se um diagnóstico definitivo. Gradualmente, muitos dos doentes com DM 2 podem passar da insulinoterapia para terapêutica com metformina e AEVS.

Todos os análogos de insulina actualmente disponíveis em Portugal podem ser usados em idades pediátricas. Faltam actualmente dados de segurança em crianças para a insulina degludec e insulina inalada [4].

Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica poderá ser equacionada em casos seleccionados de adolescentes obesos diabéticos que não respondam ao tratamento convencional. A utilização destes métodos nesta faixa etária deve ser considerada apenas em adolescentes com IMC > 50 kg/m² ou > 40 kg/m² associado a comorbilidade grave. No entanto os procedimentos bariátricos não são isentos de riscos. Antes de considerar esta hipótese é essencial que esses adolescentes tenham atingido a sua estatura alvo ou um valor próximo, e um estadio de desenvolvimento pubertário Tanner IV ou V. É obrigatório excluir patologias psiquiátricas e síndromes genéticas associados a obe-

sidade que comprometam a relação risco benefício desta intervenção. O *bypass* gástrico em Y de Roux é o tipo de cirurgia mais frequentemente empregue nesta população. A opção por esta técnica deve ser limitada a centros com experiência em cirurgia bariátrica [11].

Alvos Glicémicos

Não se sabe com precisão se os mesmos alvos glicémicos poderão ser aplicados à população pediátrica. Faltam ensaios clínicos controlados e aleatorizados que demonstrem uma relação clara entre o controlo glicémico e o risco de desenvolver complicações vasculares em crianças e adolescentes com DM 2. Muitos dos doentes com DM 2 em idade pediátrica apresentam um risco considerável de hipoglicémia, pela imprevisibilidade da ingestão alimentar e da intensidade e regularidade do exercício, e também porque muitos estarão insulinotratados. Faz sentido que se aplique uma regra básica da diabetologia: uma glicémia tão próxima do normal quanto possível, sem risco de hipoglicémia.

A maioria dos recomendações sugerem que se procure alcançar os seguintes alvos glicémicos na população pediátrica com DM 2:

- Hb A1c < 7%, idealmente < 6,5%;
- Glicémia de jejum 70 - 130 mg/dL;
- Glicémia pré-prandial entre 90 - 130 mg/dL;
- Glicémia pós-prandial < 180 mg/dL [4,5].

Alvos diferentes podem ser desejáveis em casos particulares. Nos doentes mais instruídos, com melhor apoio familiar, com menor risco de hipoglicémia e mais velhos pode procurar-se atingir alvos ligeiramente mais baixos (Hb A1c < 6,5%). Por outro lado, nas crianças mais novas, com prestadores de cuidados menos instruídos e com maior risco de hipoglicémia são admissíveis alvos glicémicos mais elevados (Hb A1c entre até 7,5%) [23,24]. A Hb A1c deve ser pedida no diagnóstico e daí em diante de 6 em 6 meses nos casos bem controlados, e a cada 3 ou cada 4 meses nos casos de pior controlo metabólico.

Avaliação da Glicémia Capilar em Ambulatório (AGCA)

A evidência de que a AGCA leva a melhoria do controlo glicémico nos doentes com DM 2 é controversa. Na DM 1 há uma relação directa entre o número de AGCA diárias e o benefício no controlo glicémico. Evidência semelhante parece existir para os doentes com DM 2 insulinotratados [25,26].

Recomenda-se AGCA nos seguintes casos:

- Nos doentes insulinotratados: 3 ou mais avaliações

diárias em doentes medicados com várias injeções de insulina ou bomba de insulina;

- Nos doentes medicados com uma injeção de insulina ou secretagogos de insulina recomenda-se uma AGCA menos frequente (diária, por exemplo);
- Nos doentes medicados com metformina e dieta, a AGCA pode ser usada esporadicamente de forma mais liberal para orientar a terapia ou otimizar as glicémias;
- Quando a glicémia pós-prandial for um alvo terapêutico específico;
- Em períodos de doença intercorrente para prevenir e tratar excursões glicémicas;
- Na presença de sintomas sugestivos de hipoglicémia.

Prevenção de Complicações Associadas à DM 2

A insulinoresistência e o desequilíbrio metabólico envolvidos na DM 2 concorrem para alterações lipídicas, proteicas e disfunção endotelial. Vários estudos apontam para o facto da DM 2 ser um factor de risco de mortalidade cardiovascular equivalente a um evento coronário prévio [27]. À priori, a população pediátrica com DM 2 terá de enfrentar muitos anos de convivência com a doença e o risco de complicações vasculares associado. Este aspecto torna o tratamento precoce uma questão premente. Um estudo desenhado para estimar a mortalidade e morbidade em adolescentes e adultos jovens com DM 2 (idades: 15-24 anos), utilizou um modelo computacional com base no estudo UKPDS e comparou tratamento convencional e intensivo, permitindo ter uma ideia dos riscos que esta população corre. Os indivíduos com DM 2 neste estudo perderiam em média 15 anos de esperança de vida restante comparativamente aos saudáveis, e as complicações graves da doença podem surgir precocemente, em média por volta dos 40 anos. O tratamento intensivo da glicémia nesta população poderia alcançar reduções importantes nas complicações microvasculares. Por exemplo, a mortalidade por doença renal terminal seria 19,5% no grupo de tratamento intensivo vs 25,2% no grupo convencional. O desenvolvimento de complicações macrovasculares depende em grande medida da duração da doença e da presença de outros factores de risco cardiovascular [28].

A presença de complicações micro e macrovasculares e de outras alterações metabólicas, deve ser pesquisada *ab initio* na DM 2, pois podem coexistir desde o diagnóstico. Comparativamente, na DM 1 em que o início da doença é geralmente facilmente datado, essas complicações surgem mais tardiamente.

Escapa ao âmbito desta revisão, uma análise detalhada de cada complicação ou co-morbilidade associada à

DM 2. Existem orientações detalhadas sobre o tratamento de patologias como a HTA ou dislipidemia nesta população que o leitor pode pesquisar. De um modo genérico devem ser avaliados activamente as seguintes comorbilidades na DM 2 em idades pediátricas:

- Hipertensão arterial. Define-se como pressão arterial (PA) > percentil 95% para a idade, sexo e altura. A PA deve ser avaliada em cada visita, com braçadeira apropriada, e deve ser feita uma média de 3 medições para considerar o diagnóstico. No ensaio TODAY a HTA estava presente no início em cerca de 12% dos doentes, numa população com uma média de duração de DM 2 de 7,8 meses. Após quase 4 anos de seguimento cerca de 34% dos adolescentes tornaram-se hipertensos. Alguns estudos apontam prevalências de hipertensão ainda maiores.

O objectivo terapêutico deve ser alcançar valores de PA inferiores ao percentil 90 para a idade e sexo (PA normal). Faz sentido dar oportunidade a medidas de AEVS com especial enfoque na redução do sal, antes de iniciar medicação até 6 meses. Os IECAS ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II são as classes de eleição nestas idades para tratar a HTA ou a albuminúria [4,5,19,29,30];

- Dislipidemia, tipicamente hipertrigliceridemia e HDL baixo, podem estar presentes em 20-25% e 50-65%, respectivamente [31]. No estudo SEARCH que incluiu 2096 adolescentes com DM 2, cerca de 73% tinha HDL baixo e mais de 60% tinha hipertrigliceridemia [32].

Recomenda-se doseamento do perfil lipídico após diagnóstico e estabilização da glicémia (ex. aos 3-6 meses). Na maior parte dos casos de DM 2 o perfil lipídico deve ser monitorizado anualmente. O colesterol LDL deve ser o foco prioritário da terapêutica. Valores de cLDL > 130 mg/dl ou superiores ao percentil 90 para a idade e sexo são claramente elevados. A maior parte das recomendações sugerem que se alcancem valores de cLDL < 100mg/ dL. As estatinas podem ser usadas nesta faixa etária, recomendando-se vigilância das transaminases hepáticas e marcadores de rabdomiólise. A maior parte das recomendações é mais tolerante com a hipertrigliceridemia nesta faixa etária, aconselhando o tratamento farmacológico com fibratos para valores superiores a 400 mg/dl [5].

Antes de implementar tratamento farmacológico é sensato tentar 6 meses de medidas de AEVS;

- Nefropatia: Micro ou macroalbuminúria podem estar presentes no diagnóstico em 10 a 15% dos doentes. No estudo TODAY a prevalência inicial de microalbuminúria entre adolescentes com DM 2 era 6,3%, e ao fim de 3 anos atingiu quase 16,6%. Proteinúria associada a glomeruloesclerose focal e segmentar pode ocorrer em adolescentes obesos não diabéticos [33,34].

A presença de microalbuminúria deve ser rastreada desde início e depois anualmente. Considera-se a existência de microalbuminúria quando 2 de 3 amostras consecutivas são positivas [5];

- A retinopatia e a neuropatia seguem frequentemente um curso paralelo à nefropatia e podem estar presentes desde início. O rastreio oftalmológico deve ser pedido no diagnóstico e depois anualmente ou a definir por oftalmologista. A neuropatia periférica ou autonómica deve ter também um rastreio anual;

- Deve ser feita uma observação anual dos membros inferiores (rastreio do “pé diabético”) [22];

- Outras complicações e patologias associadas:

A disfunção ovárica, com hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, e anovulação, em consequência da resistência à insulina, são relativamente frequentes em raparigas com DM 2. Pelo menos 10% das raparigas com DM 2 preenche critérios para síndrome do ovário poliquístico [35]. A esteatose hepática não alcoólica pode estar presente em 25 a 50% dos adolescentes com DM 2, com risco de progressão para esteatohepatite e cirrose [36]. Um doseamento de ALT e ecografia abdominal devem ser pedidos em casos selecionados, sobretudo em obesos. A metformina e a redução ponderal podem minorar o problema da esteatose e do SOP. Salienta-se o problema da obesidade que está fortemente associada à DM 2, mas também a muitas outras comorbilidades que importa pesquisar, como a apneia obstrutiva do sono, problemas ortopédicos e depressão.

> CONCLUSÕES

A DM 2 na infância e adolescência coloca novos problemas de diagnóstico e tratamento. No campo do tratamento da DM 2 em idade pediátrica faltam ainda ensaios clínicos aleatorizados e controlados que estudem em larga escala esta população (por exemplo, no que se refere ao emprego de outras classes de anti-diabéticos orais além da metformina).

O crescimento desta patologia em pediatria está directamente relacionada com o problema da obesidade infantil. Portugal apresenta dos piores números da união europeia quanto à obesidade infantil, com 30% das crianças com excesso ponderal e 10% consideradas obesas [37]. Isto representará, num futuro próximo, um problema médico de grande dimensão, que certamente causará forte impacto. Na Europa e nos EUA o risco de DM 2 em crianças e jovens é superior em populações social e culturalmente desfavorecidas [38].

Idealmente, crianças e adolescentes com qualquer tipo de diabetes devem ser acompanhados por endocrinolo-

gistas ou pediatras com experiência no tratamento da diabetes, integrados em equipas multidisciplinares especializadas.

É obviamente necessário preparar os serviços de saúde para este fenómeno, mas é urgente que a sociedade civil, famílias, escolas e governos enfrentem seriamente o problema, empregando mais esforços ao nível da prevenção. <

BIBLIOGRAFIA

- Centers for Disease Control and Prevention. Data and Statistics. Obesity rates among children in the United States. Available at: www.cdc.gov/obesity/childhood/prevalence.
- Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in children. *Curr Diab Rep*. 2001; 1(1): 19–27.
- Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, Nicholls MG, Cockram CS. Obesity albuminuria, and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med J*. 1993; 69: 204–10.
- American Academy of Pediatrics, Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes mellitus in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2013; 131: 364–82.
- Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Barrett T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Type 2 diabetes in the Child and Adolescent. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(Suppl. 20): 26–46.
- The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007; 297: 2716–24.
- Pinhas Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005; 146: 693–700.
- Pinhas Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369: 1823–1831.
- Reinhard T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R, et al on behalf of the DPV-Weiss Study Group. B-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006; 91: 473–74.
- Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52(6): 1579–1609.
- McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, et al. Treatment of pediatric obesity. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4600–4605.
- Miller JL, Silverstein JH. The management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18(2): 111–123.

13. Reinehr T, Schober E, Roth CL, Wiegand S, Holl R. DPV-Wiss Study Group. Type 2 diabetes in children and adolescents in a 2-year follow-up: insufficient adherence to diabetes centers. *Horm Res.* 2008; 69(2): 107-113.
14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
15. The HEALTHY study group. A School-Based Intervention for Diabetes Risk Reduction. *N Engl J Med.* 2010; 363: 443-53.
16. American Dietetic Association. Recommendations summary: pediatric weight management (PWM) using protein sparing modified fast diets for pediatric weight loss. Disponível em: www.adaevidencelibrary.com.
17. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity. The endocrine society's clinical guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12): 4576-99.
18. Rapaport R, Silverstein JH, Garzarella L, Rosenbloom AL. Type 1 and type 2 diabetes mellitus in childhood in the United States: practice patterns by pediatric endocrinologists. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(6): 871-77.
19. Miller JL, Silverstein JH. The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth: which therapies? *Treat Endocrinol.* 2006; 5(4): 201-10.
20. Bailey CJ, Howlett. Defining patient populations not indicated for metformin. In: Bailey CJ, Campbell IW, Chan J, et al, editors. *Metformin the gold standard, A scientific handbook.* Chichester UK: Wiley; 2007. p193 – 198.
21. TODAY study group. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 369-75.
22. Department of Health, Western Australia. *Type 2 Diabetes in Children na Adolescents Modelo f care and Clinical Practice Guideline.* Perth: Princess Margaret Hospital and Health Network Branch, Department of health, State of Western Australia; 2009.
23. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. *Diabetes Care,* Volume 35, Supplement 1, January 2012. S11-S49.
24. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. *Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association.* Diabetes Care position statment, 2014, Junho 16.
25. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr.* 2004; 144(5): 660-61.
26. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, et al. Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care.* 2003; 26(6): 1759-63.
27. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care.* 2005; Jul. 28: 1588-93.
28. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012; 29(4): 453-63.
29. TODAY study group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes. The TODAY clinical trial. *Diabetes Care.* 2013; 36(6): 1735-41.
30. Woroniecki RP, Flynn JT. How are hypertensive children hypertensive children evaluated and managed. A survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 791-7.
31. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(6): 1300-6.
32. The SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1891-96.
33. Pinhas Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet.* 2007; 369: 1823-31.
34. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr.* 2001; 138: 481-85.
35. Amini M, Horri N, Farmani M. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24: 423-27.
36. Newfield R, Schwimmer J. Non alcoholic steatohepatitis in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2003; 52 (Suppl 1).
37. Disponível em: <http://www.plataformacontraaobesidade.dgs.pt>.
38. TODAY study group. Characteristics of adolescents and youth with recent onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 159-167.