

## DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA PUBERDADE: REVISÃO DE LITERATURA

Autor (Karina de Sousa Maia)<sup>1</sup>; Co-autor 1 (Andrew Bonifácio Ferreira)<sup>1</sup>; Co-autor 2: (Ailla Sibeles de Almeida Bidô)<sup>1</sup> Orientador (Alyne da Silva Portela)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UNIFACISA- CENTRO UNIVERSITARIO. KARINASS21@HOTMAIL.COM

**Resumo:** O aumento da incidência do diabetes tipo 2 na infância e adolescência é uma tendência mundial. Além dos fatores de risco predisponentes para a doença, as alterações, nos últimos anos, no estilo de vida têm cooperado para incrementar esses índices. O sedentarismo e as modificações do hábito alimentar têm contribuído para a epidemia da obesidade infantil. Essa doença na criança e no adolescente é semelhante à do adulto, tendo como características a resistência à insulina e as alterações nas células beta pancreáticas. O hormônio do crescimento (HC) parece ser, pelo menos em parte, o responsável pelo aumento da resistência à insulina observada na puberdade. O HC atua na redução da captação de glicose pelos tecidos, aumento da secreção de insulina e aumento da produção de glicose pelo fígado, o que resulta na diminuição da sensibilidade à insulina. O efeito da ação androgênica, característica da puberdade, constitui alvo de discussão. Por fim, o quadro clínico de pacientes púberes com dm tipo 2 deve ser avaliado com mais cautela, sempre considerando as variações dos níveis de HC e seus efeitos. Diante disso, este estudo visa identificar as relações entre a resistência à insulina na puberdade e o HC, relacionando com a diabetes mellitus 2.

Palavras chaves: Diabetes Mellitus, puberdade, hormônio do crescimento.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), por muito tempo, foi apontada como uma doença específica da fase adulta, e intimamente relacionada com uma alimentação inadequada, a obesidade e o sedentarismo; porém vem se tornando mais comum em crianças e adolescentes, sendo considerada, atualmente, um importante problema de saúde pública, em todo o mundo (CAMERON, 2015). Os casos na infância eram atribuídos, apenas, à herança genética, porém, desde o início do século XX, é notório a presença não mais exclusiva da Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), há um aumento na incidência no tipo 2 neste grupo, principalmente nas crianças com problemas de obesidade. (CAMERON, 2015; ZEITLER, 2014; MACÊDO, 2010, GABBAY, 2003).

O diabetes mellitus tipo 2, ou não insulino-dependente, caracteriza-se pela combinação da resistência à ação da insulina com a incapacidade de a célula beta manter uma adequada secreção dessa substância (ZIMMET et al., 1992 *apud* DIAS, 2007.). A resistência pode ser descrita como a perda da sensibilidade dos tecidos ao hormônio, dificultando o estímulo para a captação de glicose. Evidentemente, que a mudança nos hábitos de vida, que surgiram com a migração da população do campo para a cidade, de casa para

apartamento, influenciaram decisivamente no incremento do sedentarismo e na obesidade infantil, sendo o desenvolvimento desta patologia neste grupo, uma complexa interação de fatores ambientais, genéticos e de hábitos de vida. (Smeltzer e Bare, 2000 *apud* DIAS, 2007).

Segundo DIAS, 2007, a gordura em excesso impede a captação de insulina pelas receptores das células, fazendo com que os níveis plasmáticos de glicose se elevem consideravelmente. As células beta pancreáticas realizam a compensação por meio do aumento no débito de insulina, mas a medida que a resistência e a hiperinsulinemia se elevam, elas não são mais capazes de suprir a demanda, e, conseqüentemente se instaura a diabetes mellitus tipo 2.

Diversos estudos corroboram este incremento na incidência de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) nesta faixa etária com a ressalva que ainda são mal diagnosticados ou subdiagnosticados (CAMERON, 2015, ZEITLER, 2014). Hamman (2014) realizou uma Coorte (The SEARCH) nos Estados Unidos, com jovens menores de 20 anos e observou que, entre 2001 e 2009, a prevalência de DMT2 aumentou em 30,5%, em ambos os sexos. Anteriormente, essa forma correspondia a 1-2% dos casos de diabetes na juventude (GABBAY, 2003). Nos jovens entre 15 e 19 anos de idade, Africanos, Latino-Americanos,

ou de origem Asiática, a DMT2, representa um terço dos casos. A incidência é menor no Canadá: 1-54 por 100 000 crianças menores de 18 anos e na Inglaterra: 0 - 0,9 por 100 000 (CAMERON,2015). Souza (2004), avaliando crianças entre 5 e 16 anos, observou que 15,4% apresentavam intolerância à glicose, 90,8% uma resistência insulínica e em meninas entre 10-16 anos, 5,1% foram diagnosticadas com DMT2.

Apesar taxas muito altas de obesidade nos EUA (20 % em crianças de 12-19 anos idade), o diagnóstico de diabetes tipo 2 em jovens é ainda relativamente incomum , mas representa, quase 50 % dos novos casos em pessoas entre 15 e 19 anos de idade (CAMERON, 2015).

As Crianças e adolescentes, que estão acima do peso, invariavelmente apresentam resistência à insulina como consequência de uma redução primária na sensibilidade à insulina e um aumento da sua produção. Não se pode estimar, os níveis de referência para a resistência à insulina à pacientes pediátricos e adolescentes, porém, eles têm correlação com a etnia e puberdade (SEWAYBRICKERA, 2013).

O diagnóstico da DMT2, em jovens, ocorre por volta dos 13 anos. Foram realizados estudos com a técnica do *clamp euglicêmico* e observou-se que nesta fase ocorre uma resistência a ação da insulina provavel-

mente associada com a elevação nos níveis do hormônio do crescimento (GABBAY, 2003).

Em sua grande maioria, os jovens com DMT2, não apresentam sintomas por um período longo e procuram o serviço com queixas de polúria, polidipsia leve ou glicosúria. Deve-se sempre, realizar diagnóstico diferencial com a DMT1 em pacientes que cursam com cetonúria e/ ou cetoacidose (GABBAY, 2003).

Diante disso, este estudo visa identificar as relações entre a resistência à insulina na puberdade e o HC, relacionando com a diabetes mellitus 2 com uma revisão da literatura no período de 1987 a 2015.

## MATERIAL E MÉTODO

Este estudo descritivo com abordagem qualitativa, realizado através de levantamento bibliográfico relacionados ao em duas bases de dados, Medline e Scielo. Na Medline utilizamos como descritores: puberty, growth hormone e diabetes mellitus. Já no Scielo usamos puberdade, sedentarismo, diabetes mellitus tipo 2, hormônio do crescimento.

### Fisiologia ou fisiopatologia do GH

A insensibilidade à insulina na puberdade está relacionada diretamente às elevadas taxas de Growth Hormone (GH), liberadas de forma pulsátil no período noturno, nos estágios III e IV do sono. A amplitude dos pulsos aumenta na puberdade, juntamente com o

incremento da produção de esteroides sexuais (MARTINELLI, 2002).

O GH é o único hormônio produzido na adeno-hipófise que não possui glândula alvo, sua ação é no fígado e diretamente nos tecidos. A secreção do GH é mediada positivamente pelo GHRH (Growth Hormone Releasing Factor) e negativamente pela somatostatina, ambos produzidos pelo hipotálamo (PEREIRA, 2005). Suas principais funções são síntese de proteínas, mobilização de ácidos graxos e redução da utilização de glicose. Suas propriedades diabetogênicas incluem a redução da captação de glicose pelos tecidos, aumento da secreção de insulina e aumento da produção de glicose pelo fígado (GUYTON, 2006).

Muito embora o GH tenha um efeito direto, induzindo a RI, e um indireto, por intermédio do IGF-I, aumentando a sensibilidade à insulina, o segundo não consegue contrabalancear completamente o primeiro. O que resulta no efeito global da redução da sensibilidade à insulina, na elevação sérica do GH (CORREIA, 2008; PEREIRA, 2005).

Além da ação sobre o crescimento, outra função importante do IGF-1 é a ação hipoglicemiante, contrária ao GH. Trata-se de um equilíbrio que é bem exemplificado no tratamento da acromegalia.

Em 13–27% dos casos, os pacientes acromegálicos são acometidos por Diabetes

Mellitus tipo 2, em decorrência da exposição sustentada ao GH (CUTFIELD, 2003). A quantidade reduzida do IGFBP-1 acaba por limitar a ação hipoglicemiante do IGF-1, culminando também na hiperglicemia na acromegalia. Entretanto, na maioria dos casos, o tratamento com octreotida, que possui ação semelhante à da somatostatina, ao inibir a hipersecreção de GH, promove redução da Resistência à insulina (RI) (MARTINELLI, 2002). O que demonstra que a influência do GH é maior que a falta de IGFBP-1 e a ação limitada do IGF-1, na RI em acromegálicos, pois o causador dela estava sendo predominantemente o excesso de GH. O GH com seus efeitos anabólicos e diabetogênicos, é visto como um fator de equilíbrio ao aumento do IGF-1, em indivíduos normais. (ABUCHAM, 2003).

As duas formas de IGF, IGF-1 e IGF-2, guardam grande homologia estrutural com a molécula de insulina, o que permite aos IGFs, além de exercerem suas ações via receptores específicos (receptor tipo 1 e tipo 2), ligarem-se também aos receptores de insulina, que apresentam estrutura semelhante ao receptor tipo-1 dos IGFs, ou ainda aos receptores híbridos compostos por um hemi-receptor tipo-1 e um hemi-receptor de insulina. Além do GH, o IGF-1 também pode ser estimulado por outros fatores além do GH como os este-

roides sexuais, na puberdade e aporte proteico-calórico (MARTINELLI, 2008).

Tal RI, em decorrência do aumento dos níveis séricos de GH, também foi constatada em estudos sobre a reposição deste hormônio, em quadros clínicos específicos como síndrome de Turner, crianças pequenas para idade gestacional e hipopituitarismo (ABUCHAM, 2003; BOGUSZEWSKI, 2008; GRAVHOLT, 2004).

Um estudo feito com 23.333 crianças, em uma análise retrospectiva de dados de um inquérito farmacoepidemiológico internacional de crianças tratadas com GH, constatou que a incidência de Diabetes Mellitus tipo 2 em pacientes submetidos à tratamento com GH é 6 vezes maior que o controle. Esse estudo constatou ainda que a insensibilidade à insulina não é transitória, pois há uma persistência de diabetes mellitus após terapia com GH. (CUTFIELD, 2013)

O mecanismo que explica o efeito do GH na RI ainda é bastante obscuro. Porém, existem três vias apontadas como causa da hiperglicemia decorrente do GH. A primeira afirma que a RI ocorra pela diminuição da concentração de receptores de insulina e da sua afinidade, a outra defende que a alteração seria pós-receptor, diminuindo a supressão da produção de glicose hepática e uma terceira relaciona a RI com o aumento dos ácidos gra-

xos livres circulantes, em decorrência da ação do GH no adipócitos (CORREA, 2008).

### **RI na puberdade**

As alterações hormonais na puberdade são intensas. Como os estudos mostram que não há relação da RI, aumentada nessa fase, com hormônios sexuais, diretamente, ficou ainda mais evidente a importância do eixo GH/IGF-1 na RI desenvolvida nessa fase da vida, além de fatores evitáveis como obesidade e sedentarismo (SORENSEM, 2014).

Dessa forma, a puberdade, através do GH, é apontada como um período de propensão à RI o que é ratificado pela relativa diminuição de aproximadamente 30% da ação da insulina, em contraste aos pré-púberes, como mostra o estudo de Bloch et al, um dos primeiros estudos a fazer essa correlação. Esse estudo foi feito com 22 crianças que foram separadas igualmente em dois grupos, metade pré-púberes e a outra púberes, com sete meninos e quatro meninas em cada grupo. Os indivíduos foram submetidos ao “The oral glucose tolerancetest” (OGTT), após uma noite de jejum e no dia seguinte, foi realizado o grampo hiperinsulinêmico euglicêmico ou clamp de insulina, após outra noite com restrição alimentar. O resultado obtido foi que o grupo de pré-púberes teve um maior índice de sensibilidade à insulina do que o púbere (BLOCH,

1987). Nesse sentido, adolescentes diabéticos pode ter um elemento adicional de resistência à insulina (MATOS, 2003).

Jeffery et al, 2012, assume a importância do eixo GH/IGF-1, mas destaca em seu estudo, feito com 307 crianças, que a RI emerge bem antes do surgimento de Hormônio Luteinizante (LH) e antes das mudanças típicas da puberdade. O aumento de pré-puberes com RI é explicada por aumento dos níveis de gordura, sobretudo em crianças do sexo feminino. Explica que a diabetes contemporaneamente tem aparecido cada vez mais cedo, em decorrência da mudança dos hábitos de vida.

### **O GH e a RI na puberdade**

O GH, com sua ação antagonista à insulina, foi relacionado, em um estudo com 342 indivíduos, como agente contribuinte para a resistência à insulina na puberdade. Os níveis de IGF-1 e suas proteínas carreadoras IGFBP-1 e IGFBP-3 foram dosadas em conjunto com o teste de grampo euglicêmico para dosagem de insulina de jejum. Tal procedimento foi realizado por uma semana e constatou que as curvas de RI e do IGF-1 são simultâneas, o que garante a relação entre o eixo IGF-1\ GH e a RI (ABUCHAM, 2003; MARTINELLI, 2008).

A associação do eixo IGF-1 e a insulina foi maior em meninas, com maior teor de gordura, em comparação aos meninos. Além

disso, o aumento dos níveis de esteroides sexuais, insulina e GH, podem estar atuando em sinergia no crescimento (ABUCHAM, 2003).

A repercussão clínica do GH como antagonista da insulina parece ter relação com condições de hipersecreção ou diminuição da produção da insulina. ( AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

A insulina também tem sua influência no eixo GH\IGF-1. Sua ausência em pacientes com DMT1 causa diminuição na secreção de IGF-1, com uma redução de 27% em pacientes puberes, na produção de receptores de GH e de IGFBP-3. Tudo isso resulta em baixa estatura em crianças portadoras dessa doença (JEFFERY, 2012). O que reforça a hipótese de que esses hormônios atuam de forma sinérgica e interdependente.

A administração inadequada de insulina, em conjunto com o aumento do volume de HC sérico, em adolescentes diabéticos poderia levar a descompensação rápida e cetoacidose (EDGE, 1993).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A capacidade do eixo GH/IGF-I em promover o crescimento decorre de uma complexa interação de ações metabólicas desempenhadas pelo GH e pelo IGF-I. As ações do GH e do IGF-I são sinérgicas sobre o anabolismo proteico e a composição corporal com incremento da massa magra e redução

percentual de gordura. Entretanto, são ações antagônicas sobre a sensibilidade insulínica, reduzida pelo GH e aumentada pelo IGF-I.

Apesar de os dois atuarem em conjunto, a insensibilidade relativa à insulina na puberdade é uma constante na literatura estudada. A piora no quadro de pacientes púberes com DM tipo 2 deve ser uma ocorrência clínica esperada e seu conhecimento deve orientar a prescrição médica e o prognóstico desse grupo. Mais estudos são necessários para confirmar qual o grau de influencia do HC sobre pacientes púberes diabéticos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ABUCHAM, J. et al. **Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 492-508, Aug. 2003.
2. American Diabetes association. **Diagnosis and Classification of Diabetes**. Diabetes Care, vol. 37, no. Supplement 1, S81-S90, January, 2010.
3. BLOCH, C.A.; CLEMONS, P.S.M.A. **Puberty decreases insulin sensitivity**. J Pediatric, vol 110, p. 481-487, 1987.
4. BOGUSZEWSKI MARGARET, C. S.; BOGUSZEWSKI C. L. **Tratamento com hormônio de crescimento em crianças com baixa estatura nascidas pequenas para a idade gestacional**. Arq Bras Endocrinol Metab, vol. 52/5, p. 792-799, 2008.

5. CAMERON, F.J.; WHERRETT, D.K. **Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus**. Lancet; 385(9982): 2096-106, 2015.
6. CORREA, LL. et al. **Avaliação do metabolismo da glicose em pacientes acromegálicos antes e após tratamento com octreotida LAR**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 55-64, Feb. 2008.
7. CUTFIELD W.S, JACKSON W.E, JEFFERIES C, ET AL. **Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age**. J Pediatr. ;142:113-116. 2003.
8. DIAS, S. L., SABLICH, G. M., MACIEL, T. R. C. **Diabetes tipo 2 na infância: revisão de literatura**. ConScientiae Saúde 6, 2007.
9. EDGE, J.A.; HARRIS, D.A; PHILLIPS, P.E.; PAL, B.R.; MATTHEWS, D.R; DUNGER D.B. **Evidence for a role for insulin and growth hormone in overnight regulation of 3-hydroxybutyrate in normal and diabetic adolescent**. Diabetes Care, 16(7):1011-8, 1993.
10. GABBAY, M. et al. **Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência**. Jornal de Pediatria - Vol. 79, Nº3, 2003.
11. GRAVHOLT, C. H. **Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome**. Arq Bras Endocrinol Metab, 49( 1 ): 145-156, 2005.
12. GUYTON, A.; HALL, J. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed., Elsevier, 2006.
13. HAMMAN, R. F.; BELL, R. A.; DABELEA, D.; D'AGOSTINO JR., R. B.; DOLAN, L.; IMPERATORE, G.; LAWRENCE, J. M.; LINDER, B.; MARCOVINA, S. M.; MAYER-DAVIS, E. J.; PIHOKER, C.; RODRIGUEZ, B. L.; SAYDAH, S. **The**

- SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions.** *Diabetes Care*, vol. 37, 2014.
14. JEFFERY A. N., METCALF B. S., HOSKING J., STREETER A. J., VOSS L. D., WILKIN T. J. **Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study.** *Diabetes Care* 35, 536–541. 10.2337/dc11-1281, 2012.
  15. MACÊDO, S.F.; ARAÚJO, M.F.M.; MARINHO, N.P.B.; LIMA, A.C.S.; FREITAS, R.W.F.; DAMASCENO, M.M.C. **Fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 em crianças.** *Rev. Latino-Am. Enfermagem*,18(5), 2010.
  16. MARTINELLI JUNIOR, Carlos E. et al. **Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento, a Rigor de IGF-1.** *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo , v. 46, n. 1, p. 27-33, Feb. 2002 .
  17. MARTINELLI JR, C. E.;CUSTÓDIO R. J.;AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. **Fisiologia do eixo GH-sistema IGF.** *Arq Bras Endocrinol Metab*, 52( 5 ): 717-725, 2008.
  18. MATOS, AFG; MOREIRA, RO.; GUEDES, EP.. **Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica.** *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo , v. 47, n. 4, p. 410-420, Aug. 2003 .
  19. PEREIRA AM, BIERMASZ NR, ROELFSEMA F, ROMIJN JA. **Pharmacologic therapies for acromegaly: a review of their effects on glucose metabolism and insulin resistance.** *Treat Endocrinol*, 4:43-53, 2005.
  20. SEWAYBRICKERA, L. E.; ANTONIO, M. A. R.G.M.; MENDES, R. T.; BARROS FILHO, A. A.; ZAMBON, M. P. **Metabolic syndrome in obese adolescents: what is enough?.** *REV ASSOC MED BRAS*, 59(1):64-71, 2013.
  21. SORENSEN, JS; BIRKEBAEK NH, BJERRE M; , POCIOT F; KRISTENSEN K; HOEJBERG AS; FRYSTYK J; **Residual -cell function and the insulin-like growth factor system in Danish children and adolescents with type 1 diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab*. 100(3):1053-61, Mar. 2015.
  22. SOUZA, M. R.; BEZERRA, C. S.; MAZZARIOL, R. A.; LEITE, B. P.F.; LIBERATORE JR, R. D.R. **Análise da prevalência de resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes obesos.** *Arq Ciênc Saúde*, 11(4):215-8, 2004.
  23. ZEITLER, P.; FU, J.; TANDON, N.; NADEAU, K.; URAKAMI, T.; BARTLETT, T.; MAAHS, D. **Type 2 diabetes in the child and adolescent.** *Pediatric Diabetes*, 15 (Suppl. 20): 26–46, 2014.