

Análise da prevalência de resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes obesos

Insulin resistance analysis of prevalence and diabetes melitus type II (D.M. non-insulin-dependent) in obese children and adolescents

Milena R. Souza¹; Caio S. Bezerra¹; Raquel A. Mazzariol²; Bruna P.F. Leite²; Raphael D.R. Liberatore Jr³

¹ Acadêmica da 6ª série do curso de medicina*; ²Acadêmica da 3ª série do curso de medicina*; ³Doutor em pediatria, Chefe do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica*

*Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

Resumo Avaliamos 39 crianças, entre 5 e 16 anos, todas com índice de massa corporal (IMC) acima do percentil 95 para sexo e idade, tentando estabelecer relações entre resistência insulínica, idade, sexo, triglicérides, colesterol, acantose nigricans e história familiar de DM tipo 2. Ainda dividimos a amostra em 2 subgrupos, 5-10 anos e 10-16 anos. Foi realizado o teste de tolerância à glicose oral (TTGO) e calculado o HOMA de todos os indivíduos. Das crianças avaliadas 5,1% (meninas do grupo 10-16 anos) apresentaram DM tipo 2, 15,4% intolerância à glicose e 90,8% resistência insulínica. O grupo 10-16 anos apresentou maiores valores de colesterol e triglicérides. As meninas do grupo 10-16 anos apresentaram maiores valores de HOMA que os meninos, enquanto no grupo 5-10 os meninos apresentaram-se mais insulino-resistentes que as meninas. Concluímos que a maioria de nossas crianças obesas apresenta resistência insulínica. Embora nossos meninos de 5-10 anos tenham se mostrado mais insulino-resistentes que as meninas, e as meninas de 10-16 anos apresentassem maiores valores de HOMA que os meninos, esses dados devem ser confirmados após classificarmos os indivíduos pelos estágios de desenvolvimento sexual de Tanner.

Palavras-chave Resistência insulínica; HOMA; crianças obesas.

Abstract Thirty-nine obese children aged 5-16 years and body mass index (BMI) greater than the age- and sex- 95th percentiles were evaluated in the study. The aim of the present study was to establish the relationship among insulin resistance, age, gender, triglycerides, cholesterol, *acanthosis nigricans*, and *diabetes mellitus* type II family history. The cohort was divided into two subgroups following the age criteria: aged from 5 to 10 years-old and, from 10 to 16 years-old. An oral glucose tolerance test (OGTT) was carried out and the HOMA of all individuals were calculated. Of the evaluated children, 5.1% (girls from 10-16 years-old group) presented DM type II, 15.4% glucose intolerance, and 90.8% insulin resistance. The cholesterol and triglycerides values were higher in the girls' 10-16 years-old group. The girls in the 10-16 years-old group presented higher values of HOMA than the boys did, while the boys in the 5-10 years-old group were more insulin-resistant than the girls' group. It was concluded that the majority of our obese children are insulin-resistant. Although the boys' 5-10 years-old group have shown to be more insulin-resistant than the girls have, and the girls' 10-16 years-old group presented higher values of HOMA than the boys did. These data must be confirmed after classifying the individuals according to Tanner growth stages of age- and sex- specific cut-points.

Keywords Insulin resistance; HOMA; obese children.

Introdução

A Síndrome de Resistência Insulínica que consiste de hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensão e obesidade, é associada a diabetes não-insulino dependente (Diabetes Mellitus tipo 2) e à doença cardiovascular aterosclerótica em adultos¹. Autores apontam que as raízes da síndrome estão na infância, e que a relação

entre esses fatores é complexa, não estando ainda claro se a resistência insulínica ocorre em resposta a mudanças fisiopatológicas geradas por tais fatores ou se está relacionada etiológicamente ao desenvolvimento dos mesmos². Trabalhos já demonstraram a existência de um risco aumentado de DM tipo 2 em pessoas nascidas com baixo peso que subsequentemente se

tornaram adultos obesos, não importando a faixa etária em que se desenvolveu a obesidade³. Outro componente já estudado é a influência familiar que pode colaborar tanto com os fatores genéticos como com os ambientais compartilhados⁴. Evidências epidemiológicas dos últimos 20 anos têm demonstrado que o aumento da incidência de DM tipo 2 em crianças foi concomitante ao da prevalência de obesidade^{5,6}, sugerindo que as crianças não estão apenas engordando e sim começando a apresentar doenças reais⁷. Sabe-se que a obesidade apresenta um efeito substancial ao risco de doenças cardiovasculares. A obesidade infantil está diretamente ligada a anormalidades na pressão sanguínea, nos níveis de lipídeos, lipoproteína e insulina em adultos, assim como ao risco de doenças coronárias e diabetes⁵. Neste trabalho pretendemos avaliar a presença de resistência insulínica em crianças obesas atendidas no ambulatório de Obesidade Infantil do Hospital de Base de São José do Rio Preto, tentando estabelecer relações com alguns fatores associados. Classicamente o padrão ouro para a medir a sensibilidade insulínica é o *Insulin glucose clamp*⁸, porém esta é principalmente uma ferramenta de pesquisa invasiva, que demanda muito tempo do investigador e do paciente implicando em gastos significativos pela necessidade de múltiplas análises do nível insulínico^{9,10}. Assim utilizaremos o *homeostatic model assessment* (HOMA IR) e a insulina de 120min após teste de tolerância à glicose oral (TTGO), que mostraram boa correlação com o clamp em vários estudos^{8,11,12}.

Objetivo

Avaliar a presença de resistência insulínica em crianças obesas de nosso ambulatório de Pediatria - Serviço de Endocrinologia Pediátrica, tentando estabelecer relações com idade, sexo, presença de acantose nigricans, história familiar de DM tipo 2, triglicérides e colesterol total.

Materiais e Métodos

O projeto do trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto dia 12 de maio de 2003. Avaliamos um grupo de 39 crianças e adolescentes (Figura 1), 14 (35,9%) do sexo feminino e 25 (64,10%) do sexo masculino, entre 5 e 16 anos, do Ambulatório de Obesidade Infantil do Hospital de Base, todos com índice de massa corporal (IMC) acima do percentil 95 para sexo e idade¹³. Todos os pacientes foram questionados sobre história familiar de DM tipo 2 e examinados para documentação de presença de acantose nigricans. Foram colhidas amostras de sangue, após 12h de jejum, para determinação de valores de triglicérides, glicose e insulina. Então partimos para o teste de tolerância à glicose oral (TTGO), realizado com 75g de glicose, e avaliamos glicemia e insulinemia de 120 min, seguindo o modelo de Sinha e colaboradores¹⁴.

Resistência insulínica foi determinada pelo HOMA IR, calculado pela fórmula: $HOMA\ IR = (insulina\ de\ jejum [mU/mL]) \times (glicemia\ de\ jejum [mmol/L] / 22,5)$, sendo resistência insulínica $HOMA\ IR > 2$ ^{12,15} e, ainda, insulina de 120min pós-sobrecarga de glicose maior que 60mU/mL¹⁶, ambos apresentando boa correlação com o padrão ouro *clamp*^{8,9,11,14,16,17}.

Ressaltamos ainda que nossas crianças não apresentavam diferenças raciais, sendo todas brancas e por isso não nos preocupamos com minorias raciais de maior risco para DM tipo 2¹⁹.

Para comparar os dados com maior acurácia uma vez que a puberdade está relacionada com a resistência insulínica e as medidas corporais mudam dramaticamente, havendo uma diminuição da sensibilidade insulínica no sexo masculino⁷, separa-

mos a amostra em 2 subgrupos para análise dos resultados: de 5 a 10anos (n=14) e de 10 a 16 anos (n=25). As médias de IMC dos grupos foram 28,19 e 29,85 respectivamente, não havendo diferença estatística entre elas.

Análise Estatística

Para comparar os dados utilizamos os testes de Kruskal-Wallis, *Mann-Whitney Interval and Test* e correlação de Pearson, todos para dados não paramétricos, e T de Student, aceitando valores de $p < 0,05$.

Resultados

Das 39 crianças avaliadas, 2 (5,1%) do sexo feminino, do grupo 10-16 anos, já tinham DM tipo 2 silenciosa, de acordo com a glicemia de jejum ($\geq 126\text{mg/dL}$), sendo encaminhadas para tratamento. Entre os demais, 6 (15,4%) tinham critério para intolerância à glicose (glicemia 120 minutos pós-sobrecarga de glicose $\geq 140\text{mg/dL}$). A partir do índice HOMA-IR, 90,8% apresentavam resistência insulínica, já, para valores de insulina de 120 minutos pós TTGO, 64,1 % apresentaram resistência insulínica (Tabela 1). No grupo geral, houve prevalência de acantose no sexo feminino de 57,14% enquanto que no sexo masculino a taxa encontrada foi 24%, para $p < 0,05$ (Figura 1). Não houve relação

Figura 1. Sexo X prevalência de acantose nigricans ou HFDM tipo 2

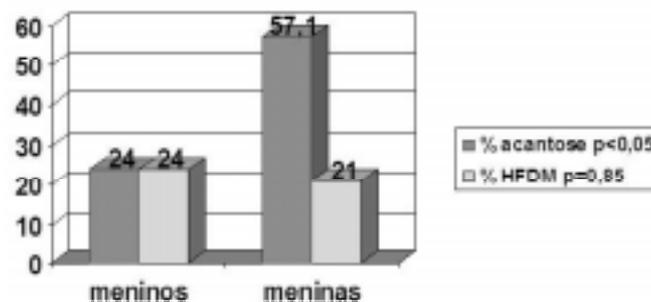


Figura 2. HOMA X Acantose (Mann-Whitney Confidence Interval and Test - $p=0,038$)

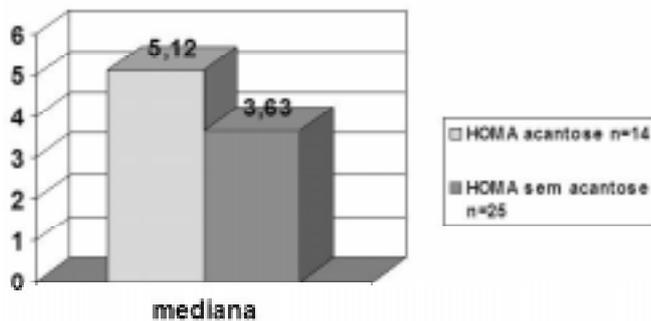


Figura 3. Comparação entre grupos quanto a colesterol total e triglicérides $p < 0,05$

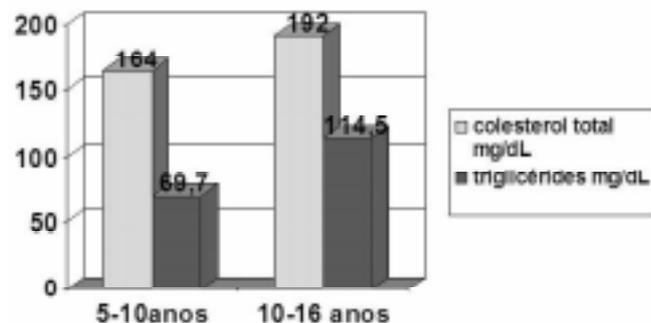


Tabela 1. Médias, Medianas e Desvios Padrões

| | <i>média</i> | <i>mediana</i> | <i>Desvio padrão</i> |
|--------------------------|--------------|----------------|----------------------|
| Idade (anos) | 10,65 | 11,08 | 32,86 |
| Peso(kg) | 61,64 | 59,50 | 16,22 |
| IMC (kg/m ²) | 29,26 | 30,00 | 2,939 |
| Colesterol (mg/dL) | 181,72 | 176,50 | 39,5 |
| Triglicérides (mg/dL) | 94,6 | 76,0 | 54,8 |
| Glicemia 0 (mg/dL) | 89,23 | 88,0 | 20,53 |
| Glicemia 120 min (mg/dL) | 111,21 | 99,5 | 30,56 |
| Insulina 0 (μU/mL) | 29,59 | 19,10 | 40,31 |
| Insulina 120 min (μU/mL) | 103,5 | 88,2 | 84,6 |
| HOMA | 7,30 | 3,76 | 12,50 |

com história familiar de DM tipo 2 entre os sexos (21,43% em meninas; 24% em meninos), entre as distribuições da glicemia de jejum (mediana de 104,95 mg/dL em meninas; 85 mg/dL em meninos), da insulina 120 minutos e do HOMA-IR. Enquanto este último se mostrou maior, através do *Mann-Whitney Interval and Test*, no grupo com acantose (mediana 5,12; 3,63, $p < 0,05$) (Figura 2). A variável história familiar de DM tipo 2 não apresentou correlação HOMA-IR, não havendo evidência de que o grupo com este fator de risco fosse mais insulino-resistente que os demais. A análise mostrou que a distribuição dos sexos nos grupos de 5-10 anos e 10-16 anos foi semelhante (grupo 5-10 anos 35,7% meninas para 64,3% meninos; grupo 10-15 anos 36% meninas para 64% meninos), não havendo diferença na distribuição do IMC. Ao comparar os grupos, de 5-10 anos e de 10-16anos, o último apresentou maior média de colesterol total (164 mg/dL; 192mg/dL) e de triglicérides (69,7 mg/dL; 114,5 mg/dL), $p < 0,05$ (Figura 3). No grupo 10-16 anos houve maior resistência insulínica no sexo feminino quando incluídas as que apresentavam DM tipo 2 no início da avaliação (mediana 7,28; 3,14, *Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,031$). Já no grupo de 5-10 anos o HOMA-IR foi estatisticamente maior no sexo masculino (mediana 4,3; 2,67, *Kruskal-Wallis Test*, $p = 0,004$), porém não houve diferença na insulina de 120 min pós TTGO.

Discussão

Dentre os fatores relacionados com maior chance de resistência insulínica, como acantose nigricans²⁰, queremos destacar que apesar deste grupo ter apresentado maiores valores de HOMA-IR, a ausência deste fator não deve tranquilizar o clínico, uma vez que vários de nossos pacientes com resistência insulínica não apresentavam este sinal ao exame físico.

Sinhá e colaboradores¹⁴ sugeriram que a resistência insulínica, inicialmente associada a hiperinsulinemia e hiperproinsulinemia, é o principal fator de risco para o desenvolvimento de intolerância à glicose. No estudo foi detectado uma taxa de 15,4% de intolerância à glicose, mostrando que o TTGO embora seja uma boa ferramenta de avaliação ambulatorial, não deve ser o único recurso utilizado para pacientes de alto risco, sendo assim sugerimos que índices baseados na insulinemia e glicemia de jejum, como HOMA-IR, fácil de ser calculado, sejam aplicados a

crianças obesas para que se tenha uma noção precoce da presença de resistência insulínica. O uso da insulina pós 120 min da sobrecarga de glicose mostrou-se menos sensível que o HOMA-IR, indicando resistência insulínica em 64,10% dos pacientes versus 90,8% (HOMA-IR). Tuan e colaboradores¹¹, num estudo sobre utilização da glicemia e insulinemia na identificação de pacientes com resistência insulínica também concluíram que embora seja um bom marcador de resistência insulínica, a insulina de 120min é pouco sensível.

Nosso estudo não confirmou relação entre história familiar de DM tipo 2 e resistência insulínica, talvez porque estudamos um grupo de crianças e adolescentes muito obesos. Bhargava e colaboradores³ demonstraram que um aumento de um desvio padrão no índice de massa corporal entre as idades de 2 e 12 anos é associado a um odds ratio de 1,36 para intolerância à glicose e diabetes (IC 95%, 1,18-1,57, $p < 0,001$).

Embora a sensibilidade insulínica seja maior em pré-púberes²¹, de acordo com a literatura, e não haja relatos sobre maior prevalência de resistência insulínica quanto ao sexo nesta faixa etária, nossos meninos de 5-10 anos apresentaram maiores valores de HOMA-IR quando comparados às meninas da mesma faixa etária, sem diferenças nas distribuições quanto ao triglicérides ou colesterol total. Já, entre os de 10-16anos, houve maior prevalência de resistência insulínica no sexo feminino quando incluímos aquelas com DM tipo 2, contradizendo a literatura⁷. Essa contradição pode ser explicada pelo fato de que a divisão por idade não garante a divisão por puberdade. Para ser mais fidedigno pode ser utilizado a classificação de Tanner para desenvolvimento sexual, pois há evidências de que a resistência insulínica aumenta significativamente entre os estágios 1 e 2, permanecendo estável nos estágios 2, 3 e 4, caindo significativamente no estágio 5⁴. Assim, teríamos dados mais confiáveis para comparações.

Ao comparar os grupos 5-10 anos e 10-16, não houve evidência de maiores valores de HOMA-IR, porém sim de valores mais elevados de colesterol total e triglicérides no grupo mais velho.

Conclusão

No presente estudo concluímos que as crianças avaliadas apresentam sérios fatores de risco para doença cardiovascular.

A prevalência de Resistência Insulínica encontrada foi de 90,8% de acordo com os valores do HOMA, enquanto de DM tipo 2 foi de 5,1%. Assim, este trabalho evidencia aos profissionais de saúde que, na maioria das vezes, crianças obesas com glicemia de jejum normal podem apresentar um alto grau de resistência insulínica, ou mesmo DM tipo 2 silenciosa. Deve-se utilizar, mesmo naqueles sem história familiar de DM tipo 2 ou sinais de acantose nigricans, índices matemáticos simples que possam precocemente nos mostrar a presença de uma situação mórbida passível de intervenção precoce. No grupo de 10-16 anos, o sexo feminino apresentou maior resistência insulínica, enquanto no grupo de 5-10 anos foi o sexo masculino apresentou maiores índices.

Referências bibliográficas:

- Ginsberg HN. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *J Clin Invest* 2000; 106:453-8.
- Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. Insulin Resistance Syndrome in Childhood: Associations of the Euglycemic Insulin Clamp and Fasting Insulin with Fatness and Other Risk Factors. *J Pediatr* 2001; 139:700-7.
- Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004;350(9):865-75.
- Pankow JS, Jacobs Jr DR, Steinberger J, Moran A, Sinaiko A. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004;27(3):775-80.
- Rocchini, AP. Childhood Obesity and a Diabetes Epidemic. *N Engl J Med* 2002; 346:854-55.
- Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging Epidemic of Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care* 1999; 22:345-54.
- Bloomgarden ZT. Definitions of the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27:824-830.
- Gungor N, Saad R, Arslanian SA. HOMA and QUICKI Insulin Sensitivity Estimates in Children: How Well do They Correlate with the Gold Standard of Insulin Glucose Clamp? *Diabetes* 2002; 51:Suppl 2:A561.
- Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability Characteristics of Simple Indices of Insulin Resistance: Implications for Research Applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5457-64.
- Katz A, Nambi S, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2402-10.
- Tuan CY, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven G. Usefulness of Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Identifying Patients with Insulin Resistance. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92:606-10.
- Schwimmer JB, Dutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, Insulin Resistance, and Other Clinicopathological Correlates of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr* 2003 October; 500-05.
- National Center for health statistics in collaboration with the National Prevention and Health Promotion [cited 20.03.2000].Disponível em <http://www.cdc.gov>
- Sinha R, Fish G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance Among Children and Adolescents with Marked Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:802-10.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia* 1985; 28:412-19.
- Castillo T, Calvillán M, Rojas G, Candía M, Muñoz S, López GS, et al. Marcadores Clínicos, Bioquímicos y Metodos de Cuantificación de la Insulinorresistencia. *Bol Hosp "S J de Dios"1995; 42(4):175-183.*
- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects with Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26:3320-25.
- Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JPH. Type 2 Diabetes in Obese White Children. *Arch Dis Child* 2002; 86:207-08.
- Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA. Type 2 Diabetes Mellitus in Minority Children and Adolescents: an Emerging Problem. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999; 28:709-729.
- Arslanian SA. Metabolic Differences Between Caucasian and African-American Children and the Relationship of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:Suppl 1:509-517.
- Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004 Jan;144(1):47-55.

Correspondência:

Milena da Rocha e Souza
 Rua Amadeu Segundo Cherubine nº 60 apto 1
 15091-250 - São José do Rio Preto – SP
 Tel: (17)229-3058 (17)9604-7234
 e-mail: mirochasouza@gmail.com / liberat@farmerp.br
