

## Not every diabetic child has type 1 diabetes mellitus

*Nem toda criança diabética é tipo 1*

Thais Della Manna\*

### Resumo

**Objetivo:** Apesar de o diabetes melito tipo 1 de origem autoimune ser o mais prevalente na infância e adolescência, outras formas de diabetes também podem acometer essa população, implicando em prognóstico e tratamentos diferentes.

**Fontes dos dados:** Foram utilizadas informações através de revisão bibliográfica realizada por busca direta de artigos científicos nas bases de dados MEDLINE e LILACS, além de publicações clássicas referentes ao tema, sendo escolhidas as mais representativas.

**Síntese dos dados:** Este artigo discute os mecanismos fisiopatológicos, quadro clínico e tratamento das diversas formas de diabetes que acometem a faixa etária pediátrica, como diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2, diabetes do tipo *maturity-onset diabetes of youth*, diabetes neonatal, diabetes mitocondrial, diabetes da lipodistrofia generalizada, diabetes secundário a outras pancreatopatias, diabetes secundário a outras endocrinopatias, diabetes associado a infecções e drogas citotóxicas e diabetes relacionado a algumas síndromes genéticas.

**Conclusão:** O reconhecimento do mecanismo fisiopatológico primário da forma de diabetes apresentada pode orientar seu tratamento específico, otimizando seu controle metabólico e minimizando suas complicações a longo prazo.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S178-183: Diabetes melito, diagnóstico diferencial, criança, diabetes melito neonatal, síndromes.*

### Introdução

O diabetes melito (DM) é uma doença metabólica de etiologia múltipla. É caracterizado pela hiperglicemia crônica resultante de distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, em função de secreção insuficiente e/ou ausente de insulina, como também por defeitos da sua ação nos tecidos-alvo da insulina (fígado, tecidos muscular e adiposo)<sup>1</sup>.

A classificação atual do DM baseia-se em conhecimentos fisiopatológicos, incluindo quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e DM gestacional.

### Diabetes melito do tipo 1

O DM tipo 1 é a forma mais freqüente entre crianças e adolescentes, causada por destruição parcial ou total das células

### Abstract

**Objective:** Although it is type 1 diabetes mellitus of autoimmune origin that is most prevalent in childhood and adolescence, other forms of diabetes can also affect this population, resulting in different prognosis and treatment.

**Sources:** Information was obtained by means of a bibliographic review, carried out by running searches for scientific articles in the MEDLINE and LILACS databases, in addition to classic publications on the subject, with the most representative being chosen.

**Summary of the findings:** This article discusses the pathophysiological mechanisms, clinical presentation and treatment of the various forms of diabetes that affect the pediatric age group, such as type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, maturity-onset diabetes of youth, neonatal diabetes, mitochondrial diabetes, diabetes of generalized lipodystrophy, diabetes secondary to other pancreatic diseases, diabetes secondary to other endocrine diseases, diabetes associated with infections and cytotoxic drugs and diabetes related to certain genetic syndromes.

**Conclusions:** Recognition of the primary pathophysiologic mechanism of the form of diabetes presented can guide specific treatment, optimizing metabolic control and minimizing complications over the long term.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S178-183: Diabetes mellitus, differential diagnosis, child, diabetes mellitus neonatal, syndromes.*

beta das ilhotas de Langerhans, resultando na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esta agressão é geralmente de natureza auto-imune, resultante tanto de processos genéticos quanto ambientais. Existe grande propensão à cetoacidose diabética, que é um quadro grave de descompensação diabética com risco de vida iminente. A insulina é sempre necessária no tratamento do DM tipo 1, devendo ser instituída assim que o diagnóstico estiver estabelecido.

Os marcadores sorológicos da destruição imunológica das células beta-pancreáticas são os auto-anticorpos para as células das ilhotas (ICA), para a insulina (IAA), para a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e para a tirosina fosfatase (IA 2). Frequentemente, mais de um desses anticorpos estão presentes em 90% dos indivíduos à época do diagnóstico<sup>2</sup>.

\* Doutora em Ciências, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Médica assistente, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

**Como citar este artigo:** Della Manna T. Not every diabetic child has type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S178-183.

doi 10.2223/JPED.1714

## Diabetes melito do tipo 2

O DM tipo 2 resulta de mecanismos de resistência à ação da insulina associados a defeitos de secreção deste hormônio, correspondendo à forma mais prevalente de diabetes no mundo. Pode acontecer em qualquer idade, mas é mais frequentemente diagnosticado após os 40 anos de idade. O aumento do número de casos de DM tipo 2 no jovem acompanhou o aumento da prevalência de obesidade na infância. Atualmente, o DM tipo 2 representa uma proporção considerável de casos de diabetes recém-diagnosticados na população pediátrica de algumas clínicas da América do Norte, principalmente adolescentes de minorias populacionais, como hispano-americanos, afro-americanos e índios norte-americanos e canadenses, assim como em algumas ilhas do oceano Pacífico. As mudanças de estilo de vida ocorridas no último século, como alterações na dieta e dramática redução da atividade física, assim como a exposição fetal à hiperglicemia, na forma de diabetes gestacional e intolerância à glicose na gestação, foram determinantes de impacto neste fenômeno<sup>3</sup>.

Não existem marcadores específicos para o DM tipo 2. Baixo peso ao nascimento e obesidade na fase pré-puberal são fatores de risco para resistência insulínica e diabetes<sup>3,4</sup>.

O DM tipo 2 costuma acometer jovens na fase intermediária da puberdade com idade média de 13,5 anos, afetando mais meninas que meninos, na proporção de 1,6:1 a 3:1. A obesidade está presente na grande maioria dos pacientes que frequentemente apresentam índice de massa corpórea (IMC) superior ao percentil 85 para sexo e idade. A *acantose nigricans*, uma lesão cutânea hiperpigmentada e aveludada que acomete principalmente superfícies de flexura como pescoço e axilas, está presente em 60 a 95% dos casos. O antecedente familiar para DM tipo 2 é muito importante, existindo geralmente muitos membros da família afetados em várias gerações<sup>5</sup>. Crianças com DM tipo 2 costumam apresentar graus de hiperglicemia mais leves, níveis mais elevados de insulina e peptídeo C, graus mais baixos de cetonúria e de acidoose metabólica. A relação resistência à insulina/ hiperinsulinemia está presente desde uma idade precoce nas populações de alto risco, indicando susceptibilidade ao DM tipo 2.

Evidências recentes mostram que o DM tipo 2 não apresenta prognóstico favorável, acarretando um enorme impacto físico, psicológico, econômico e social. Crianças diabéticas do grupo dos índios Pima da América do Norte apresentam alta prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular, como obesidade grave (85%), hipercolesterolemia (7%), hipertensão arterial (18%) e microalbuminúria (22%)<sup>3</sup>.

## Diabetes melito do tipo *maturity-onset diabetes of youth* (MODY)

Aproximadamente 10% dos casos diagnosticados como DM tipo 1 e 5% dos casos de DM tipo 2 tratam-se, na realidade, de DM tipo *maturity-onset diabetes of youth* (MODY),

que é uma forma de diabetes herdada geneticamente, de início precoce, causada por defeitos de funcionamento da célula beta, apresentando padrão de transmissão autossômica dominante. No DM tipo 1, os pais geralmente não são diabéticos; no MODY, um dos pais costuma estar afetado; e no DM tipo 2, os dois pais são diabéticos do tipo 2 ou intolerantes à glicose<sup>6</sup>.

No DM tipo MODY, um nível discreto de hiperglicemia costuma passar despercebido, sendo revelado somente durante doenças intercorrentes ou durante a gravidez. Deve-se suspeitar de MODY diante de um paciente que apresente diabetes não dependente de insulina, de início precoce, com antecedente de diabetes em pelo menos um membro da família com idade inferior a 25 anos, como também pela presença de três gerações sucessivas afetadas pela doença.

Pelo menos cinco genes já foram relacionados aos subtipos de MODY:

- Gene do Fator Nuclear do Hepatócito - 4 $\alpha$  (MODY 1)
- Gene da Glucoquinase - (MODY 2)
- Gene do Fator Nuclear do Hepatócito - 1 $\alpha$  (MODY 3)
- Gene do Fator Promotor da Insulina (IPF-1) (MODY 4)
- Gene do Fator Nuclear do Hepatócito - 1 $\beta$  (MODY 5)

As mutações no gene da glucoquinase (MODY 2) e em fatores de transcrição nucleares (MODY 1, 3, 4 e 5) provocam disfunção da célula beta com diversos graus de insuficiência insulínica. Ambos os sexos são afetados, não havendo associação com obesidade. As principais características clínicas e genéticas dos vários subgrupos de MODY são apresentadas na Tabela 1. O diagnóstico diferencial de MODY com DM tipo 1 e 2 está ilustrado na Tabela 2.

## Outras formas de diabetes melito na infância e adolescência

Outras condições patológicas podem cursar com DM na infância.

O DM neonatal é bastante raro, acontecendo com frequência de 1/400.000 a 1/600.000 nascidos vivos. Manifesta-se como um quadro de hiperglicemia, episódios de desidratação em um recém-nascido com dificuldade de ganho de peso e, frequentemente, com antecedente de retardo de crescimento intra-uterino. A cetoacidose é mais rara, mas poderá acontecer se a insulino-terapia não for iniciada.

Esta forma rara de DM dependente de insulina manifesta-se já no primeiro mês de vida e está associada a doenças monogênicas raras, podendo ter uma evolução transitória, transitória e recorrente (em geral na adolescência), ou pode ser permanente<sup>7,8</sup>.

As formas permanentes podem estar relacionadas a mutações em três principais grupos de genes:

- a) genes implicados no desenvolvimento das ilhotas de Langerhans pancreáticas, como as mutações do gene PDX-1 ou IPF-1 (13q12.1), responsável pela síntese de um fator

**Tabela 1** - Características genéticas e clínicas dos subgrupos de MODY

	<b>MODY 1</b>	<b>MODY 2</b>	<b>MODY 3</b>	<b>MODY 4</b>	<b>MODY 5</b>
Genética	HNF-4 $\alpha$ (20q13)	Glucoquinase (7p15)	HNF-1 $\alpha$ (12q24)	IPF-1 (13q12)	HNF-1 $\beta$ (17cen-q21)
Prevalência	5%	15%	70%	< 1%	2%
Gravidade	IGT progressiva	Hiperglicemia leve estável	IGT progressiva	IGT progressiva	IGT progressiva
Início	12-35 anos	Nascimento	12-28 anos	14-40 anos	12-28 anos
Complicações microvasculares	+	Raras	+	+	+ renais
Tratamento	Necessidade progressiva	Gestação	Necessidade progressiva	Necessidade progressiva	Necessidade progressiva

IGT = intolerância oral à glicose.

**Tabela 2** - Diagnóstico diferencial entre diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2 e diabetes tipo MODY

<b>DM tipo 1</b>	<b>DM tipo 2</b>	<b>MODY</b>
Falência de célula beta	Disfunção de célula beta e resistência à insulina	Disfunção de célula beta
< 24% de sobrepeso	85% de sobrepeso	Geral/e não obesos
5% com história familiar	75-100% com história familiar	Autossômico dominante
Insulina em > 95%	Insulina em 17-37%	Dieta/hipoglicemiante oral/insulina
F = M	F > M	F = M
Pico aos 10-14 anos	Pico 12-14 anos	Início ao nascimento
70-80% ICA +85-98% GAD +	ICA negativo GAD pode ser +	ICA e GAD negativos

DM = diabetes melito; GAD = auto-anticorpos para a descarboxilase do ácido glutâmico; ICA = auto-anticorpos para as células das ilhotas; MODY = *maturity-onset diabetes of youth*.

- de transcrição importante para o desenvolvimento do pâncreas, determinando um quadro de DM neonatal associado à insuficiência pancreática exócrina. As mutações do gene EIF2AK3 (2p12) são determinantes da síndrome de Wolcott-Rallison, que cursa com DM de início neonatal, displasia epifisária múltipla, convulsões, atraso do desenvolvimento, baixa estatura, hepatopatia e nefropatia.
- b) genes implicados na síntese de insulina, como as mutações com perda de função da enzima glucoquinase (7p15-p13) herdadas de maneira homozigótica. As mutações do gene KCNJ11 (11p15.1) responsáveis por alterações da proteína Kir6.2, componente do canal de potássio sensível ao trifosfato de adenosina (ATP) das células beta-pancreáticas, causam DM de início neonatal, podendo associar-se a epilepsia, atraso do desenvolvimento e distúrbios morfológicos. Recentemente, foram relatados casos de DM neonatal por mutação do gene KCNJ11 que obtiveram sucesso terapêutico com o uso oral de uma sulfoniluréia, a glibenclamida, em substituição à insulino-terapia, mesmo na faixa etária pediátrica<sup>8</sup>.
- c) genes relacionados à auto-imunidade, como as mutações do gene FOXP3 (Xp11.23-q13.3) determinante de quadro de desregulação imunológica, poliendocrinopatia com DM neonatal, enteropatia e plaquetopenia transmitida por herança recessiva ligada ao X (síndrome IPEX).
- A forma transitória, quando associada ao retardo de crescimento intra-uterino, à macroglossia e às hérnias umbilical e inguinal, pode ser determinada por anormalidades nas porções distais do braço longo do cromossomo 6 (6q24). As mutações ativadoras do gene ABCC8 responsáveis por alterações da proteína SUR1, que também é componente do canal de potássio sensível ao ATP das células beta-pancreáticas, causam DM de início neonatal, porém mais frequentemente apresentam curso transitório e recorrente em idade mais avançada.
- O diabetes mitocondrial é conseqüente à transmissão de um DNA mitocondrial (mtDNA) mutado de herança materna<sup>8,9</sup>. Pacientes portadores de mutações do mtDNA

apresentam síndrome clínica que envolve disfunções mitocondriais de reconhecimento relativamente simples, resumidas a seguir:

### **Melas**

Encefalopatia mitocondrial, acidose láctica, episódios do tipo acidente vascular cerebral (AVC), baixa estatura, surdez bilateral progressiva, DM a partir da adolescência e encefalopatia a partir da terceira e quarta décadas de vida.

### **Síndrome de Kearns-Sayre**

Doença sistêmica esporádica, com oftalmoplegia externa progressiva, distrofia retiniana, bloqueio cardíaco, ataxia cerebelar, hiperproteinorraquia. O DM é um achado relativamente freqüente, podendo se iniciar na infância.

### **Síndrome de Pearson**

Anemia sideroblástica, disfunção pancreática exócrina, acidose láctica. O DM costuma se iniciar precocemente na infância. As crianças afetadas não costumam sobreviver além da primeira década.

As formas de diabetes associadas a defeitos genéticos da ação da insulina caracterizam-se pela presença de grande resistência à ação insulínica, como a lipodistrofia generalizada congênita ou síndrome de Berardinelli, de herança autossômica recessiva, que associa ausência completa do tecido adiposo, hipertrofia muscular, feições faciais grosseiras, *acantose nigricans* em região de flexura, crescimento acelerado, hipertrigliceridemia e DM, que geralmente se desenvolve a partir da segunda década de vida<sup>10</sup>.

Doenças primárias do pâncreas exócrino podem cursar com DM, como a fibrose cística, as pancreatites aguda e crônica ou pós-pancreatectomias.

A causa primária do diabetes relacionado à fibrose cística é a secreção deficiente de insulina; entretanto, a resistência insulínica secundária aos processos infecciosos e ao uso de certos medicamentos, como os broncodilatadores e glicocorticóides, pode contribuir para a hiperglicemia durante as fases de agudização da doença. O surgimento do DM na fibrose cística é um sinal de mau prognóstico e costuma acometer adolescentes e adultos jovens, comprometendo ainda mais o catabolismo e a resposta imune às infecções.

Recomenda-se triagem para o DM relacionado à fibrose cística a partir dos 10 anos de idade, através de glicemias de jejum ou por realização anual do teste de tolerância oral à glicose. Inicialmente, a insulino-terapia poderá ser necessária durante os períodos de agudização, e evolutivamente ser indicada reposição insulínica intensiva<sup>11,12</sup>.

Aproximadamente 50% dos casos de pancreatite aguda podem apresentar uma discreta hiperglicemia como complicação, e somente 1 a 15% dos casos evoluirão para um DM permanente. Por outro lado, até 85% dos casos de pancreatite crônica desenvolvem DM em um prazo de 15 anos<sup>11</sup>.

O DM acontece em todos os casos após pancreatectomia total e em 40-50% dos casos de pancreatectomia distal. Uma

vez que também as células alfa-pancreáticas produtoras do glucagon são retiradas, a cetoadose é pouco freqüente, existindo, porém, grande sensibilidade à insulina exógena<sup>11</sup>.

Outras endocrinopatias podem cursar secundariamente com DM. Aproximadamente 25% dos portadores da síndrome de Cushing apresentam DM sem cetonemia, que se resolve com o tratamento da causa primária do hipercortisolismo. Os glicocorticóides, além de aumentar a produção hepática da glicose pelo estímulo à neoglicogênese, também prejudicam a captação periférica da glicose pelos tecidos-alvo da insulina.

A acromegalia, hipersecreção de hormônio de crescimento (GH) em indivíduo adulto freqüentemente causada por adenoma de hipófise, causa resistência insulínica levando a tolerância à glicose diminuída ou mesmo ao DM em 15-30% destes pacientes após 5 a 10 anos de doença. Com a normalização dos níveis de GH após o tratamento, a tolerância à glicose tende a normalizar-se. A terapêutica de reposição de GH em pacientes deficientes deste hormônio ou em portadoras de síndrome de Turner pode causar pequenas alterações na glicemia e insulinemia de jejum<sup>13</sup>.

O hipertireoidismo provoca resistência insulínica e pode inibir a secreção de insulina através dos efeitos simpatomiméticos do hormônio tireoidiano. Causa, geralmente, leve intolerância à glicose, podendo prejudicar o controle metabólico dos pacientes diabéticos.

Cerca de 75% dos portadores de feocromocitoma apresentam intolerância à glicose em razão do efeito das catecolaminas de estimular a glicogenólise e a lipólise e inibir a secreção de insulina.

Alguns fármacos e agentes químicos podem induzir o DM, geralmente de curso transitório. As situações mais freqüentes são aquelas associadas ao uso de glicocorticóides em altas doses, imunossupressores e quimioterápicos. Protocolos oncológicos que utilizam a L-asparaginase associada a doses de glicocorticóides podem provocar um DM transitório<sup>14</sup>. Já em transplantes, a utilização de ciclosporina e tacrolimus pode causar um DM permanente por destruição das células das ilhotas de Langerhans<sup>15</sup>.

As células beta-pancreáticas são alvo de vários vírus que podem causar lesão por efeito citolítico direto (vírus Coxsackie) ou por ativação da auto-imunidade. Aproximadamente 12 a 20% dos casos de rubéola congênita desenvolverão DM em um prazo de 5 a 20 anos. Sua etiologia provável é auto-imune, uma vez que cerca de 50 a 80% dos afetados apresentam positividade de auto-anticorpos antiilhota e antiinsulina<sup>16</sup>.

O DM está associado a várias síndromes hereditárias de diversas etiologias, e seu reconhecimento pode ter implicações importantes tanto em seu tratamento específico quanto em seu prognóstico e aconselhamento genético.

A síndrome de Wolfram (DIDMOAD) é caracterizada pela presença de *diabetes insipidus*, DM, atrofia do nervo óptico e

surdez neurosensorial e apresenta herança autossômica recessiva associada à degeneração não imunológica das células beta-pancreáticas. O gene WFS-1 relacionado a essa síndrome está localizado no cromossomo 4<sup>17</sup>. As manifestações clínicas incluem:

- DM (idade média de 8,2 anos);
- Atrofia do nervo óptico (idade média de 13,1 anos);
- *Diabetes insipidus* (idade média de 14,1 anos);
- Surdez neurosensorial (idade média de 15 anos);
- Degeneração neurológica (atrofia do sistema nervoso central na ressonância nuclear magnética);
- Distúrbios psiquiátricos;
- Morte (idade média de 28 anos).

A síndrome de Down, trissomia do cromossomo 21, bastante prevalente em humanos, acontece em 1 a cada 700 nascidos vivos e está relacionada à idade materna elevada. O DM tipo 1 é aparentemente mais freqüente entre portadores dessa síndrome do que na população geral, com prevalência estimada entre 1,4 a 10,6%<sup>18</sup>.

A síndrome de Turner, classicamente associada ao cariótipo 45,X, acontece em aproximadamente 1 em cada 2.500 nascidos vivos do sexo feminino. A intolerância à glicose é relatada em 10 a 43%, e o DM em 4 a 8% destas pacientes, com etiologia desconhecida. Apesar de a tireoidite autoimune ser bastante freqüente nesta síndrome, não há evidências de que o DM tipo 1 seja mais prevalente que na população geral<sup>19</sup>. O GH é freqüentemente empregado no tratamento da baixa estatura da síndrome de Turner, podendo contribuir para o aumento da resistência insulínica e hiperglicemia<sup>20</sup>.

A síndrome de Klinefelter (47,XXY) acontece com freqüência de cerca de 1 para cada 1.000 nascidos vivos do sexo masculino, apresentando um risco aumentado para intolerância à glicose, provavelmente relacionada à obesidade na vida adulta<sup>21</sup>.

Algumas síndromes genéticas que cursam com obesidade também estão associadas a formas de DM com resistência à insulina, geralmente na adolescência, como as síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl e Alström.

A síndrome de Prader-Willi corresponde à obesidade de causa genética mais freqüente. É uma doença rara e de etiologia complexa ligada a mutações do cromossomo 15 (15q11-13). Caracteriza-se clinicamente por hipotonia neonatal, retardo mental, hipogonadismo, hipopigmentação, baixa estatura, fâcias característica, pés e mãos pequenos e desenvolvimento precoce de obesidade associado a alterações no metabolismo dos carboidratos. Aproximadamente 7 a 20% dos pacientes com essa síndrome desenvolvem DM, podendo-se atribuir sua etiopatogenia à obesidade e, portanto, por mecanismos semelhantes àqueles do DM tipo 2; por outro lado, existem estudos que apontam diferenças entre o DM da síndrome de Prader-Willi e o DM tipo 2<sup>22</sup>.

A síndrome de Bardet-Biedl tem herança autossômica recessiva, apresentando um quadro clínico muito variável. Suas principais características são polidactilia, obesidade centrípeta, retardo mental, hipogonadismo, distrofia retiniana, anomalias renais, baixa estatura, distúrbios da fala e anomalias dentárias. O DM que pode acompanhar esta síndrome está associado à resistência insulínica<sup>23</sup>.

A síndrome de Alström é uma doença autossômica recessiva rara que afeta múltiplos órgãos. Estes pacientes podem desenvolver degeneração retiniana pigmentar precoce, surdez neurosensorial e distúrbios metabólicos, como resistência insulínica, DM tipo 2, hipertrigliceridemia, obesidade centrípeta, hipogonadismo no sexo masculino, hipotireoidismo, aceleração da maturidade esquelética, que resulta em baixa estatura, cifoescoliose e baixos níveis de GH<sup>24</sup>.

### Tratamento

A história natural do DM inclui risco aumentado para complicações crônicas microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica, assim como para as macroangiopatias, como doença cardiovascular e doença vascular periférica. A maneira mais eficiente para diminuir este risco é a manutenção da normoglicemia a maior parte do tempo possível durante toda a vida.

As formas de DM que apresentam deficiência total ou parcial da secreção de insulina deverão receber reposição hormonal com insulina exógena. Já nas formas de DM em que o principal mecanismo fisiopatológico for a resistência insulínica, o controle da situação geradora desta resistência deverá receber o tratamento primário, como, por exemplo, suspensão de droga hiperglicemiante, tratamento da obesidade e mudança de estilo de vida. Em algumas ocasiões, a insulino-terapia será necessária para controle agudo desses distúrbios<sup>25</sup>.

### Referências

1. Lebowitz HE. Goals of treatment. In: Lebowitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 3rd ed. Alexandria: American Diabetes Association; 1998. p. 1-4.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes - 2006*. Marins N, editor. Rio de Janeiro, RJ: Diagraphic; 2006. p. 8-11.
3. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*. 1998;41:904-10.
4. Gautier JF, Wilson C, Weyer C, Mott D, Knowler WC, Cavaghan M, et al. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50:1828-33.
5. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116:473-80.
6. Barret TG. Nonautoimmune forms of diabetes. In: Sperling MA, editor. *Type 1 diabetes: etiology and treatment*. New Jersey: Humana Press; 2003. p. 163-78.



7. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in ABBC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2006;355:456-66.
8. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylurea in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med.* 2006;355:467-77.
9. Alcolado JC, Laji K, Gill-Randall R: Maternal transmission of diabetes. *Diabet Med.* 2002;19:89-98.
10. Setian N. Síndromes associadas a peso e/ou estatura elevados. In: Setian N, editor. *Endocrinologia pediátrica.* 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 149-60.
11. O'Toole P, Lombard M. Pancreatic disease and diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G editors. *Textbook of diabetes.* 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997 p. 24.1-24.12.
12. Della Manna T. Avaliação do comprometimento endócrino do pâncreas em crianças e adolescentes portadores de fibrose cística [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.
13. Macfarlane IA. Endocrine diseases. In: Pickup J, Williams G, editors. *Textbook of diabetes.* 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997. p. 64.1-64.20.
14. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr.* 1981;99:46-50.
15. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation.* 1999;68:396-402.
16. Yoon JW. Environmental factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G, editors. *Textbook of diabetes.* 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997. p. 14.1-14.14.
17. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995;346:1458-63.
18. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med.* 1998;15:160-3.
19. Veld PAI, Bruining J. Genetic syndromes. In: Pickup J, Williams G, editors. *Textbook of diabetes.* 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997. p. 28.1-28.11.
20. Wilson DM, Frane JW, Sherman B, Johanson AJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. *J Pediatr.* 1998;112:210-7.
21. Aoki N. Klinefelter's syndrome, autoimmunity, and associated endocrinopathies. *Intern Med.* 1999;38:838-9.
22. Schuster DP, Osei K, Zipf W. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism.* 1996;45:1514-20.
23. Beasles PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36:437-46.
24. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisley RB et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med.* 2005;165:675-83.
25. Della Manna T, Damiani D, Dichtchekian V, Setian N. Diabetes mellitus na infância e adolescência. In: Setian N, editor. *Endocrinologia pediátrica.* 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 195-231.

**Correspondência:**

Thais Della Manna  
Instituto da Criança HC-FMUSP  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647  
CEP 05403-900 – São Paulo, SP  
Tel.: (11) 3069.8536  
E-mail: thaisdm@icr.hcnet.usp.br