



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

ANDRESSA TALITA ALVES TORRES
PRISCILA DE ALMADA PARDO

DESVENDANDO A RELAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE DOWN E
DIABETES MELLITUS

GOIÂNIA
2023

ANDRESSA TALITA ALVES TORRES
PRISCILA DE ALMADA PARDO

DESVENDANDO A RELAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE DOWN E
DIABETES MELLITUS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas e da Vida, como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a M^a Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA

2023

RESUMO

A Síndrome de Down (SD) é uma condição citogenética resultante de uma anomalia dos cromossomos autossomos acrocêntricos do par 21, durante a divisão celular, que se manifesta em três formas distintas: trissomia simples, mosaicismos e translocação Robertsoniana. Segundo registros atuais, no Brasil, existem aproximadamente 300 mil pessoas portadoras de SD e, mundialmente, cerca de mais de 5 milhões de casos. A SD tem como expressões fenotípicas: epicanto, face aplanada, protusão lingual, palato ogival (alto), orelhas de implantação baixa, braquidactilia (dedos curtos), afastamento entre o 1º e o 2º dedos do pé, prega simiesca (prega palmar única transversa), hipotonia, frouxidão ligamentar, excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço, retrognatía, diástase (afastamento) dos músculos dos retos abdominais, braquicefalia, olhos amendoados, retardamento mental e malformação cardíaca. Além dessas condições afetar anátomo-fisiologicamente, também pode comprometer o sistema imunológico destes indivíduos, predispondo-os ao desenvolvimento de outras condições, como a Diabetes Mellitus (DM). A DM é caracterizada pela presença excessiva de glicose no sangue circulante, causada por deficiência ou ineficácia da ação insulínica, podendo ter origem autoimune (DM1) ou ser resultado de resistência à insulina (RI), podendo evoluir para DM2, sem o tratamento adequado. Neste estudo, através de uma revisão narrativa de abordagem qualitativa, se investigou a relação entre ambas condições, visto que os indivíduos com SD têm quatro vezes maior probabilidade de expressar DM, diante de indivíduos normais. O estudo revelou que a DM1 é mais comum em portadores de SD, sendo associada a malformações do timo que afetam genes reguladores do sistema imunológico presentes no cromossomo 21, como o gene AIRE, que quando mutado, diminui a liberação de linfócitos T, favorecendo o surgimento de DM1. A DM2 se expressa em menor proporção, porém se justifica diante das dislipidemias e suas etiologias, frequentes nestes aberrantes, devido a exposição de irregularidades externas. Salienta-se que a RI também é uma realidade nestes indivíduos com SD, em detrimento do desenvolvimento de síndrome metabólica.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Down, Diabetes Mellitus, gene AIRE, timo, resistência insulínica.

ABSTRACT

Down syndrome (DS) is a cytogenetic condition resulting from an abnormality of the acrocentric autocentric chromosomes of pair 21, during cell division, which manifests itself in three distinct forms: simple trisomy, mosaicism and Robertsonian translocation. According to current records, in Brazil, there are approximately 300 thousand people with DS and, worldwide, about more than 5 million cases. DS has the following phenotypic expressions: upward oblique eyelid folds, epicanthus, synophris (union of the eyebrows), flattened face, lingual protrusion, high palate, low ears, small pinna, clinodactyly of the 5th finger, brachydactyly (short fingers), spacing between the 1st and 2nd toes, simian fold (single transverse palmar fold), hypotonia, ligament laxity, excess fatty tissue on the dorsum of the neck, retrognathia, diastasis (distancing) of the rectus abdominis muscles, umbilical hernia, brachycephaly, almond-shaped eyes, and mental retardation. In addition to these conditions affecting anatomically and physiologically, it can also compromise the immune system of these individuals, predisposing them to the development of other conditions, such as Diabetes Mellitus (DM). DM is characterized by the excessive presence of glucose in the circulating blood, caused by deficiency or ineffectiveness of insulin action, and may have an autoimmune origin (DM1) or be the result of insulin resistance (IR), and may progress to DM2 without appropriate treatment. In this study, through a narrative review with a qualitative approach, the relationship between both conditions was investigated, since individuals with DS are four times more likely to express DM compared to normal individuals. The study revealed that DM1 is more common in DS carriers, being associated with thymus malformations that affect genes that regulate the immune system present on chromosome 21, such as the AIRE gene, which, when mutated, decreases the release of T lymphocytes, favoring the emergence of DM1. DM2 is expressed in a smaller proportion, but it is justified by dyslipidemia and its etiologies, which are frequent in these aberrants, due to exposure to external irregularities. It should be noted that IR is also a reality in these individuals with DS, to the detriment of the development of metabolic syndrome.

KEYWORDS: Down syndrome, Diabetes Mellitus, AIRE gene, thymus, insulin resistance.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 METODOLOGIA	6
3 REVISÃO DE LITERATURA	6
3.1 SÍNDROME DE DOWN - BREVE HISTÓRICO.....	6
3.2 SÍNDROME DE DOWN - CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	7
3.2.1 Trissomia simples.....	7
3.2.2 Mosaicismo.....	7
3.2.3 Translocação Robertsoniana.....	7
3.3 DIABETES MELLITUS - BREVE HISTÓRICO.....	8
3.4 DIABETES MELLITUS - CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	8
4 RELAÇÃO SÍNDROME DE DOWN E DIABETES MELLITUS TIPO 1	9
5 RELAÇÃO SÍNDROME DE DOWN E DIABETES MELLITUS TIPO 2	11
6 RELAÇÃO SÍNDROME DE DOWN E RESISTÊNCIA INSULÍNICA	11
7 CONCLUSÃO	12
8 REFERÊNCIAS	13

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD), conhecida como trissomia do cromossomo 21, representa a alteração cromossômica aneuploide mais frequente na população mundial (cerca de mais de 5 milhões de casos) (1). De acordo com os últimos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no Brasil, existem aproximadamente 300 (trezentas) mil pessoas portadoras da SD (2).

A SD tem como expressões fenotípicas: pregas palpebrais oblíquas para cima, epicanto, sinófris (união das sobrancelhas), face aplanada, protusão lingual, palato ogival (alto), orelhas de implantação baixa, pavilhão auricular pequeno, clinodactilia do 5º dedo da mão, braquidactilia (dedos curtos), afastamento entre o 1º e o 2º dedos do pé, prega simiesca (prega palmar única transversa), hipotonia, frouxidão ligamentar, excesso de tecido adiposo no dorso do pescoço, retrognatia, diástase (afastamento) dos músculos dos retos abdominais, hérnia umbilical, braquicefalia, olhos amendoados, retardamento mental e malformação cardíaca (3).

Segundo as diretrizes do Ministério de Saúde (MS), as crianças com SD têm maior probabilidade de apresentar associações com algumas patologias, tais como: Pseudo-estenose do ducto lacrimal, perda auditiva, otite de repetição, doenças cardiovasculares, instabilidade das articulações em algum grau, hipotireoidismo e Diabetes Mellitus (DM) (4). Nesta última associação, Fonseca & Cols. (2005), acrescentam que, devido principalmente a interferências no sistema imune, estes indivíduos são quatro vezes mais predispostos a desenvolver DM (5).

A DM é um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas pelo aumento de glicose sanguínea circulante resultante de defeitos na liberação e/ou na ação da insulina, podendo ser classificada como uma desordem autoimune - DM do tipo 1 (DM1) ou por uma resistência insulínica não tratada a DM tipo 2 (DM2) (5-7). No Brasil, a incidência de diabéticos adultos (20 a 79 anos) é de 16,8 milhões, ocupando a quinta posição mundial, perdendo apenas para China, Índia, Estados Unidos e Paquistão, tendo como estimativa para 2030, 21,5 milhões de habitantes afetados (4).

Diante do registro observado dos indivíduos com SD e a DM, surgiram questionamentos relevantes: Como ocorre a interação entre elas? Há um tipo específico de DM mais comum em pessoas com SD? Este estudo buscou as respostas com o objetivo de esclarecer, conceituar, relacionar e verificar as enfermidades em questão. Dessa forma, se espera contribuir para um melhor entendimento sobre a relação entre SD e DM, assim como identificar possíveis padrões ou características específicas entre elas.

2 METODOLOGIA

Procedimento revisional narrativo envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Scielo, PubMed, Google acadêmico, Portal CAPES e MEDLINE. As palavras-chave em português foram: Síndrome de Down, Diabetes Mellitus, gene AIRE, timo, resistência insulínica; e no inglês: Down's syndrome, Diabetes Mellitus, AIRE gene, thymus, insulin resistance.

Para a inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto nesta pesquisa científica, tendo como critérios, os estudos publicados entre o período de fevereiro de 2001 até abril de 2023.

O critério de exclusão dos artigos correspondeu aos que não apresentavam conteúdo relevante para a presente revisão e estudos de delineamento metodológico que não permitiam identificar o objetivo proposto.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SÍNDROME DE DOWN - BREVE HISTÓRICO

Os primeiros registros da SD ocorreram na cultura Olmeca. Achados arqueológicos revelaram gravações, esculturas e desenhos que retratavam crianças e adultos com características da doença, notavelmente distintas de seu próprio povo. De acordo com Schwartzman (1999), os Olmecas acreditavam que esses indivíduos eram o resultado do cruzamento de mulheres idosas da tribo com jaguares, sendo a criança considerada uma figura divina híbrida e adorada pelo povo (8).

Durante a Idade Média, os portadores eram frequentemente vistos como resultado da união entre mulheres e demônios, sendo sugerido que criança e mãe fossem queimadas. No Renascimento, conforme **Figura 1**, alguns pintores retrataram a deficiência em suas obras, como um ato de reconhecimento social discutível (8).



Figura 1: Madona e criança-Andréa Mantegna (1431-1506) e O Sátiro e a camponesa-Jacob Jordaens (1593-1678)(8).

Em 1866, ocorreu a inserção da primeira descrição clínico/fenotípica da SD pelo

médico pediatra inglês John Langdon Down; no entanto, somente a partir de 1965, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o nome da síndrome como "Down" em sua homenagem. Anteriormente a este fato, a anomalia recebeu outras nomenclaturas como: imbecilidade mongoloide, idiotia mongoloide, cretinismo furfuráceo, acromicria congênita, criança mal-acabada, criança inacabada, entre outros. Em 1959, Dr. Jerome Lejeune e Dra. Patrícia Jacobs comprovaram a existência da trissomia do cromossomo 21 na SD (8).

3.2 SÍNDROME DE DOWN - CARACTERÍSTICAS GERAIS

A SD é uma anomalia citogenética que afeta os cromossomos autossomos do grupo G do cariótipo - par 21, tendo como potenciais causas: exposição a radiações, administração de medicamentos; distúrbios hormonais; problemas na metabolização do ácido fólico; e idade avançada das mulheres (no Brasil, acima dos 35 anos) (9).

Os métodos de diagnóstico para detecção da SD evoluíram ao longo dos anos, tendo diversas opções como a ultrassonografia, a coleta do líquido amniótico (amniocentese), a coleta de amostra de vilo corial, análise de taxas de alfafetoproteína (10) e cariotipagem (9). Os tipos principais de SD correspondem a: Trissomia Simples (mais incidente), Mosaicismo e Translocação Robertsoniana (9,11).

3.2.1 Trissomia Simples

É uma condição genética que se caracteriza por apresentar um total de 47 cromossomos, tendo um integrante do cromossomo 21 como extra, em relação ao número normal de cromossomos da espécie *homo sapiens*. Essa alteração tem como registro cariotípico 47, XX+21 sexo feminino e 47, XY+21 sexo masculino (11).

3.2.2 Mosaicismo

É um erro na distribuição dos cromossomos durante a 2ª ou 3ª divisão celular. Essa condição faz com que no cariótipo registre células com 46 e 47 cromossomos (trissômico), simultaneamente, ou seja, 46, XX/XY e 47, XX/XY +21 (11).

3.2.3 Translocação Robertsoniana

É o registro de uma troca de braços entre cromossomos autossômicos acrocêntricos do grupo E – envolvendo integrante do par 14, com o do grupo G – envolvendo integrante do par 21 (cerca de 3 a 4% dos casos). O cariótipo resultante corresponde a 46, XX t(14q21q) sexo feminino e 46, XY t(14q21q) sexo masculino (12).

3.3 DIABETES MELLITUS - BREVE HISTÓRICO

Desde 1500 a.C., médicos egípcios relatavam casos de pessoas que urinavam excessivamente e emagreciam até a morte. Apenas entre os anos 80 a 138 d.C., o termo Diabetes Mellitus começou a ser utilizado, sendo criado pelo médico grego Arataeus. A origem do nome se deu pelo gosto adocicado da urina que havia experimentado desses pacientes (12).

Em 1776, foi desenvolvido por Matthew Dobson, o primeiro método de diagnóstico para dosar a concentração de glicose na urina e no sangue (se acreditava ser devido à deficiência na digestão), permitindo a identificação mais precisa da doença. Em 1812, a DM foi oficialmente reconhecida e registrada como doença (12), contudo, somente em 1909, os doutores Pi Suñer e Ramón Turró revelaram os mecanismos de regulação da glicose no sangue (glicemia) (13).

3.4 DIABETES MELLITUS - CARACTERÍSTICAS GERAIS

A DM é uma enfermidade caracterizada pelo aumento da glicose no sangue, conhecida como hiperglicemia contínua ou crônica que leva ao desenvolvimento de lesões microvasculares como: neuropatia, retinopatia, nefropatia e isquemia, bem como lesões macrovasculares: infarto agudo do miocárdio, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. A DM pode causar sintomas como poliúria, polidipsia, polifagia, desidratação, dislipidemia e hipertensão arterial (14).

Exames laboratoriais são cruciais para distinguir a DM, tendo por base a avaliação da concentração de glicose plasmática (normal -70 a 99 mg/dL) sendo considerada igual ou superior a 126 mg/dL em jejum e igual ou superior a 200 mg/dL, duas horas após o teste oral de tolerância à glicose (14).

A DM basicamente se manifesta de dois tipos:

- DM1 - uma doença de origem autoimune que possui as características de perda de peso, cetoacidose e doença macrovascular; onde o organismo do indivíduo não reconhece as células betas pancreáticas produtoras de insulina, levando à produção de anticorpos contra elas. Esse processo é irreversível e pode ocasionar dependência de terapia com insulina para controlar os níveis glicêmicos. Essa condição geralmente se desenvolve em crianças ou adultos jovens, requer cuidados contínuos e monitoramento constante (15).
- DM2 - é o resultado da combinação de fatores genéticos e ambientais, como estilo de vida, dieta rica em carboidratos e sedentarismo. Nessa condição, o pâncreas não é

capaz de produzir insulina em quantidade suficiente, devido ao aumento da concentração de carboidratos na corrente sanguínea, ou por as células do corpo não conseguirem utilizar a insulina de maneira eficaz, resultando no acúmulo de glicose no sangue. A DM2 é a mais comum na população em geral e costuma afetar principalmente adultos com idade acima de 40 anos (15).

Mulheres gestantes podem desenvolver a doença, sendo classificada como Diabetes Gestacional (DG), um subtipo de hiperglicemia diagnosticado durante a gestação, conforme definido pela OMS em 2013. Essa condição é relativamente comum durante a gravidez e, quando não tratada adequadamente, acarreta riscos perinatais significativos. Entre esses riscos estão a macrossomia fetal (crescimento excessivo do feto), tocotraumas (traumas durante o parto), aumento na taxa de cesáreas, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, hipocalcemia, prematuridade e óbito fetal. Além disso, mulheres que tiveram DG têm maior risco de desenvolver DM2, e os recém-nascidos destas mulheres apresentam maior incidência de obesidade, síndrome metabólica, hipertensão e diabetes ao longo da vida (16).

Em situações que os índices glicêmicos plasmáticos se encontram entre os valores 100 a 126 mg/dL, atribui-se que o organismo se encontra sob a forma de Resistência Insulínica (RI). A RI está associada à redução da eficácia da insulina endógena nas células musculares e no tecido adiposo. Com o desenvolvimento da resistência, ocorre uma compensação pela hiperinsulinemia. À medida que a doença progride, o indivíduo passa a apresentar uma deficiência na secreção de insulina devido à exaustão da capacidade secretora das células beta pancreáticas, resultando na incapacidade de manter os níveis normais de glicose no sangue. Semelhante a DM2, a RI pode ser causada por fatores de estilo de vida ou predisposição genética (16, 17).

4 RELAÇÃO SÍNDROME DE DOWN E DIABETES MELLITUS TIPO 1

Os indivíduos com SD, apresentam uma desregulação imunológica ligada ao cromossomo 21, que se manifesta através do timo, órgão essencial na regulação do sistema imune, cuja função primordial é evitar ataques às células e tecidos do próprio organismo, onde as células T (TREG) são as responsáveis por tal regulação (18, 19).

No portador de SD, precocemente visualizadas na infância, se observa anomalias morfológicas no timo, como hipoplasia, atrofia cortical e aumento do tamanho do compartimento medular, contribuindo para uma maturação acelerada dos timócitos e, conseqüentemente, modifica o desenvolvimento normal das células epiteliais e linfócitos T,

apresentando níveis reduzidos de linfócitos T auxiliares e citotóxicos, incluindo as subunidades dos receptores TRECs (18).

Juntamente com estas variantes imunológicas, se registrou um gene que pode colaborar para o desenvolvimento da DM1 - gene regulador de autoimunidade AIRE (*locus cromossômico* 21q22,3 – 12.773 pb - 14 éxons) responsável por regular a produção de antígenos de restrição tecidual (TRAs) em células epiteliais medulares no timo e o desenvolvimento de autopeptídeos (os que são fortemente reativos são removidos ou reprogramados). Esse gene contribui para a seleção negativa do repertório de células T emergentes do timo, onde os timócitos autorreativos, que tenham afinidade excessiva com os TRAs, são liberados, antes de atingirem a periferia. O AIRE tem um papel importante nesse controle de apresentação de antígenos na produção de TRAs (19, 20).

Segundo Johnson *et al* (2019), a expressão genotípica do AIRE é exposta de forma anormal em indivíduos com SD (20). No estudo de Skogberg *et al* (2014), foi confrontado grupo controle - indivíduos normais, com portadores de SD, onde verificaram expressão de mRNA (RNA mensageiro) e proteína AIRE elevados em um bebê de 6 meses de idade portador de SD (21); o que não foi constatado no trabalho de Lima *et al* (2011), em que ambas expressões se encontravam diminuídas, onde a amostragem eram de indivíduos com SD jovens (22). Curiosamente, no estudo de Giménez-Barcons *et al* (2014), descobriram que as três cópias do gene AIRE presentes nos casos de SD jovens e adultos, utilizadas, eram igualmente expressas, embora em níveis reduzidos, sugerindo uma supercompensação por meio da repressão transcricional dos alelos (23). Essa oscilação nos níveis de expressão do AIRE, que conforme a idade dos pacientes se modifica, pode estar relacionada à evolução da SD e no papel do AIRE na diferenciação e renovação das células do timo. A redução na expressão do AIRE em pacientes com SD suscita a suspeita de que isso possa contribuir para a autoimunidade na SD, potencialmente desencadeando a DM1(24).

Imunodeficiências humorais na SD também têm sido observadas e cogitadas como referências possíveis de interação com DM1, sendo estas: diminuição no número de linfócitos B e a sua capacidade de produzir anticorpos; níveis de linfócitos CD4+ (T helper) reduzidos e os níveis de linfócitos CD8+ (T supressor/citotóxico) aumentados; frequência celular de Natural Killer (NK) aumentada, tendo fenótipo de baixa atividade expressa. Segundo Mortimer & Gillespie (2020), além destas referências, há a presença da expressão gênica em crianças com SD, do interferon tipo I que precede a autoimunidade (25).

5 SÍNDROME DE DOWN E DIABETES MELLITUS TIPO 2

A presença de DM2 em indivíduos com SD está relacionada à condição física, visto que grande parte da população com esta anomalia apresenta uma alta prevalência de obesidade. No estudo de Whooten & Cols. (2018), foi comparado o Índice de Massa Corporal (IMC) de pacientes controle com pacientes com SD, revelando que os controles tinham uma média de 33,2, enquanto os pacientes com SD tinham uma média de 34,3 (24). Outra explicação para a maior incidência de obesidade em indivíduos com SD está relacionada à falta de atividade física desta população, onde os adultos exercitam menos do que a população em geral, o que está relacionado a uma diminuição na taxa de captação de oxigênio (25). Isso pode estar ligado a uma disfunção ventilatória, déficits no cerebelo, hipotonia muscular e laxidez ligamentar, afetando o controle da dinâmica corporal e do equilíbrio (26).

Por portadores de SD, segundo Aslam & Cols. (2022), apresentarem como característica protusão lingual e palato ogival, a ocorrência de uma posição incorreta dos dentes pode ser inevitável. Este fato pode dificultar a amamentação de bebês e, durante a infância, os botões gustativos podem se hipertrofiar, aparecendo fissuras línguais que, afetam o sentido paladar e aumentam a dificuldade de degustação levando a uma mastigação inapropriada. No estudo relataram também, que adolescentes e adultos com SD, consomem menos frutas e vegetais em comparação com pacientes com outras deficiências intelectuais, atribuindo este fato à mastigação insuficiente associada à ingestão rápida registrando que podem desenvolver uma bulimia secundária, comprometendo ainda mais sua alimentação (27).

Outros fatores que contribuem para a alta prevalência de obesidade na SD são as alterações bioquímicas, como nos níveis de leptina e de adiponectina que são substâncias encontradas nos tecidos adipócitos. Assim também, estes indivíduos apresentam uma maior probabilidade de apresentar distúrbios no perfil lipídico, como aumento do colesterol e de níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), encontrados nos registros de dislipidemias (28).

Esses fatores associados representam uma tentativa de compreender a complexa interação entre DM2 e SD.

6 RELAÇÃO SÍNDROME DE DOWN E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A RI pode aparecer sem qualquer sintoma, ocorrendo quando o pâncreas não produz insulina em quantidade adequada para contrabalançar e manter os níveis de glicose no sangue, dentro da faixa normal. Nos indivíduos com SD há uma alta tendência a desenvolver obesidade androide e sobrepeso, justificado por Fonseca & Cols. (2005) por terem a distribuição da

gordura corporal mais concentrada na área abdominal (gordura visceral), o que contribui para o desenvolvimento da DM2 com o passar do tempo (5).

A obesidade androide é justificada em razão dos adipócitos viscerais, encontrados na área abdominal em torno dos órgãos internos, serem metabolicamente mais ativos na quebra de gordura e menos sensíveis à insulina. Essas características tornam-se ainda mais pronunciadas quando essas células de gordura se tornam hipertróficas onde liberam grandes quantidades de ácidos graxos no fígado. Além disso, essa situação dificulta a captação e utilização de glicose pelos músculos, acarretando aumento de glicose no sangue fazendo com que o corpo produza mais insulina, levando a hiperinsulinemia. No entanto, em pacientes obesos, esse aumento persistente de insulina pode reduzir a expressão dos receptores de insulina na superfície das células, como efeito compensatório, resultando em uma maior resistência à ação da insulina (5, 29).

Durante a puberdade, período em que a resistência à insulina tende a aumentar, nos portadores de SD, os mecanismos compensatórios naturais não funcionam tão eficazmente, levando a níveis mais elevados de resistência à insulina (5, 30). Já nos adultos com esta síndrome, conforme Matsumoto & Cols. (2023), há tendência de ter maiores níveis de insulina em jejum, quando comparado à população normal, sendo um indicativo de possível problema com a regulação da glicemia. Os índices HOMA (Homeostasis Model Assessment) que são usados para avaliar a resistência à insulina passam a apresentar valores mais altos sugerindo uma maior resistência à insulina e uma maior probabilidade de desenvolver RI (19, 20, 31).

A resistência à insulina associada à síndrome metabólica, induz efetivamente a um início precoce de DM2, segundo Asua & Cols. (2014). Estas interferências são relativamente comuns em indivíduos com SD devido ao envelhecimento prematuro, à obesidade e ao estilo de vida sedentário que é comum nestes portadores, o que leva a uma prevalência mais alta nesta população em confronto com a população de indivíduos normais (32).

7 CONCLUSÃO

Os indivíduos com SD têm quatro vezes mais chances de apresentar DM que os indivíduos normais, em detrimento de ter como aspecto fenotípico alteração no timo – fator determinante para favorecer o surgimento da DM1, visto que o sistema imunitário, acionado pelo gene AIRE mutado, diminui a liberação de linfócitos T. Causando a autoimunidade, onde o organismo não reconhece as células Beta e começa a atacá-las, provocando uma baixa ou nenhuma insulina, causando a DM1.

A DM2 se expressa em menor proporção que a DM1, porém se justifica diante das dislipidemias e suas etiologias, frequentes nos indivíduos com SD, devido a exposição de irregularidades externas. Salienta-se que a RI também é uma realidade nestes indivíduos em detrimento do desenvolvimento de síndrome metabólica.

8 REFERÊNCIAS

1. Butler AE, Sacks W, Rizza RA, Butler PC. Down Syndrome-Associated Diabetes Is Not Due To a Congenital Deficiency in beta Cells. *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1(1):39–45.
2. Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estimativas da população, 2022.
3. Ministério da Saúde (BR). Portaria conjunta nº1.060, de 5 de junho de 2002. Departamento de ações programáticas estratégicas e Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down. *Diário Oficial da União* 6 jun. 2002;Seção 1.
4. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. Brussels: International Diabetes Federation. 2021.
5. Fonseca CT, Amaral DM, Ribeiro MG, Beserra ICR, Guimarães MM. Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*. 2005, june;5(6):1-4.
6. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2002;46(1):16-26.
7. Ferreira LT, Saviolli IH, Valenti VE, Abreu LC. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3):485-92.
8. Schwartzman JS. Síndrome de Down. 2 ed. São Paulo: Mackenzie: Memnon, 1999. p. 3-15.
9. Mesquita CLFV; Síndrome de Down: Desmistificando o estereótipo. Brasília. Monografia [Licenciado em Ciências Biológicas] - Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília; 2001.
10. Margalho IN. A alfa fetoproteína como ponto de partida no diagnóstico e prognóstico de várias patologias. Coimbra. Dissertação [Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas] - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2014.
11. Coelho C. A Síndrome de Down. Portugal. Dissertação [Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde]-UFP-FCHS, Porto Portugal; 2016.

12. Casarin DE, Donadel G, Dalmagro M, Oliveira PC, Ceranto DCFB, Zardeto G. Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção. *Brazilian Journal of Development*. 2022;8(2):10062-75.
13. Rivero GS. Historia de la Diabetes. *Gaceta Médica Boliviana*. 2007;1(1): 74-78.
14. Correr CJ, Pontarolo R, Melchioris AC, Rossignoli P, Fernández-Llimós F, Radominski R. Tradução para o português e Validação do Instrumento Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brasil). *Arq Bras Endocrinol Metab*; 2008;52(3):515-522.
15. Gillespie K, Jenkins C, Marder L, Hanilton-Shield J, Down's Syndrome Association. The Down Syndrome Medical Interest Group. United Kingdom, 2013:106174.
16. Francisco RPV, Trindade TC, Zugaib M. Diabetes Gestacional, o que mudou nos critérios de diagnóstico? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2011;33(8):171-3.
17. McLellan KCP, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario AC. Diabetes mellitus do tipo 2, Síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Rev. Nutrição, Campinas*; 2007;20(5):515-24.
18. Ferrari M, Stagi S. Autoimmunity and Genetic Syndromes: A Focus on Down Syndrome. *Genes*. 2021;12(2):268.
19. Matsumoto M, Yoshida H, Tsuneyama K, Oya T, Matsumoto M. Revisiting Aire and tissue-restricted antigens at single-cell resolution. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:176450.
20. Johnson MB, Franco E, Greeley SAW, Letourneau LR, Gillespie KM, Wakeling MN, *et al*. Trisomy 21 Is a Cause of Permanent Neonatal Diabetes That Is Autoimmune but Not HLA Associated. *Diabetes*. 2019;68(7):1528-35.
21. Skogberg G, Lundberg V, Lindgren S, *et al*. Altered expression of autoimmune regulator in infant down syndrome thymus, a possible contributor to an autoimmune phenotype. *J Immunol* 2014;193:2187–95.
22. Lima FA, Moreira-Filho CA, Ramos PL, *et al*. Decreased AIRE expression and global thymic hypofunction in Down syndrome. *J Immunol*. 2011;18:3422-30.
23. Giménez-Barcons M, Casteràs A, Armengol M del P, *et al*. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J Immunol* 2014;193:3872–3879.
24. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of Down syndrome. *Current Opinion Endocrinol Diabetes Obesity*. 2018;25(1):61-6.
25. Mortimer GL, Gillespie KM. Early Onset of Autoimmune Diabetes in Children with Down Syndrome-Two Separate Aetiologies or an Immune System Pre-Programmed for Autoimmunity? *Current Diabetes Reports*. 2020;20(9):47-8.

26. Helguera P, Seiglie J, Rodriguez J, Hanna M, Helguera G, Busciglio J. Adaptive down regulation of mitochondrial function in down syndrome. *Cell Metab.* 2013;17(1):132-40.
27. Aslam AA, Baksh RA, Pape SE, Strydom A, Gulliford, MC, Chan LF. Diabetes and Obesity in Down Syndrome Across the Lifespan: A Retrospective Cohort Study Using U.K. Electronic Health Records. *Diabetes Care.* 2022;45(12):2892–9.
28. Mendonca GV, Pereira FD, Fernhall B. Reduced exercise capacity in persons with Down syndrome: Cause, effect, and management. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:601-610.
29. Cockerill CC, Frisch CD, Rein SE, Orvidas, L.J. Supraglottoplasty outcomes in children with Down syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016;87:87–90.
30. Moreau M, Benhaddou S, Dard R, Tolu S, Hamzé R, Vialard F et al. Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together? *Biomedicines.* 2021;9(2):221-2.
31. Nordstrøm M, Paus B, Andersen LF, Kolset SO. Dietary aspects related to health and obesity in Williams syndrome, Down syndrome, and Prader–Willi syndrome. *Food & Nutrition Research.* 2015;59:25487.
32. Asua DR, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with down syndrome. *Diabetes Metabolism Journal.* 2014;38(6):464-71.