

WALTER RODRIGUES JUNIOR

DIABETES MELLITUS E TOLERÂNCIA À GLICOSE DIMINUÍDA NA
POPULAÇÃO ADULTA URBANA DO MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE
(MS)

CAMPO GRANDE - MS

2013

WALTER RODRIGUES JUNIOR

DIABETES MELLITUS E TOLERÂNCIA À GLICOSE DIMINUÍDA NA
POPULAÇÃO ADULTA URBANA DO MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE
(MS)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elenir Rose Jardim Cury Pontes

CAMPO GRANDE - MS

2013

FOLHA DE APROVAÇÃO

WALTER RODRIGUES JUNIOR

DIABETES MELLITUS E TOLERÂNCIA À GLICOSE DIMINUÍDA NA POPULAÇÃO ADULTA URBANA DO MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE (MS)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado _____

Campo Grande (MS), 02 de outubro de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr.^a Elenir Rose Jardim Cury Pontes
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Celso Correia Souza
Universidade Anhanguera - Uniderp

Prof^a. Dr.^a Maria Lucia Ivo
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr.^a Alexandra Maria Almeida Carvalho
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr.^a Ana Paula de Assis Sales da Silva
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Walter e Clair que me deram tudo, inclusive a oportunidade de me manter na busca constante do conhecimento.

A minha irmã Helena e aos meus sobrinhos Felipe e Fernanda com carinho.

Àqueles cidadãos que participaram da pesquisa e que nos receberam em suas residências com tanta atenção e gentileza.

AGRADECIMENTOS

- A minha orientadora, Professora Dr.^a Elenir Rose Jardim Cury Pontes, pela sua atenção, gentileza, paciência e conhecimento que me transferiu.

- À Dr.^a Ana Paula de Assis Sales da Silva, amiga e colega no percurso da pós-graduação, pelo carinho e inestimável atenção com que sempre me tratou.

- À Dr.^a Sandra Gaban pela amizade, atenção e companheirismo ao longo da pesquisa.

- Ao Professor Dr. Ricardo Dutra Aydos, pela atenção ao projeto deste estudo e pela sua atuante participação à frente do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste.

- Ao Professor Dr. Celso Correia Souza, que colaborou ativamente no planejamento do estudo.

- Ao Dr. Renato Arruda, pela amizade e fornecimento de material para a execução do trabalho através do Laboratório Renato Arruda.

- Às funcionárias Áurea Soares Gobi e Vera Nascimento Silva do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da UFMS, pela gentileza e atenção com que sempre me trataram.

- Ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, onde tive a oportunidade de desenvolver a minha pesquisa e concluir o meu doutorado, aumentar consideravelmente meus conhecimentos, crescer como cidadão e fazer grandes amizades.

“Se queres ser universal, canta tua aldeia”

(Tolstoi)

RESUMO

RODRIGUES JUNIOR W. Diabetes mellitus e tolerância à glicose diminuída na população adulta urbana do município de Campo Grande (MS). 2013. Tese (Doutorado em Saúde e Desenvolvimento) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2013.

Objetivo: estimar a prevalência de diabetes mellitus (DM) e tolerância à glicose diminuída (TGD) na população urbana de 30 a 69 anos do município de Campo Grande (MS), fatores associados à ocorrência de DM, diagnóstico de casos novos, aderência ao tratamento e o conhecimento das complicações crônicas. Método: estudo transversal de base populacional realizado entre 10/2009 e 02/2011. Na investigação foi feita a dosagem da glicemia capilar em jejum nos participantes. Aqueles com glicemia ≥ 200 mg/dL foram considerados diabéticos, os não-diabéticos que apresentaram glicemia ≥ 100 mg/dL e < 200 mg/dL foram submetidos a um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) para investigar se tinham DM ou TGD. Resultados: Nesta investigação participaram 1429 indivíduos. As prevalências gerais ajustadas por sexo e faixa etária foram as seguintes: para DM, de 12,3% (IC 95%: 10,5% a 13,9%) e para TGD, de 7,1% (IC 95%: 5,7% a 8,4%). Observou-se uma associação entre DM e o aumento da idade, histórico de diabético na família, escolaridade, sobrepeso, obesidade e obesidade central. Não foi encontrada associação significativa entre DM e sexo, renda mensal, cor da pele, etilismo e sedentarismo. Houve maior número de hipertensos nos diabéticos e de normotensos nos não diabéticos. Do total de diabéticos (n=195), 25% não sabiam que tinham a doença e obtiveram o diagnóstico da mesma nesta investigação. Dos pacientes que já sabiam ter diabetes (n=146), 37% desconheciam as potenciais complicações crônicas do DM. Conclusões: O estudo corrobora o achado de pesquisas recentes que demonstram o avanço da prevalência do DM no Brasil nas últimas décadas e sugere que somente ações efetivas que modifiquem o estilo de vida nas grandes cidades poderão conter o avanço dessa doença.

Palavras-chave: Prevalência. Transtorno no metabolismo da glicose. Doença crônica. Estilo de vida. Cuidados médicos.

ABSTRACT

RODRIGUES JUNIOR W. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban adult population of the city of Campo Grande (MS). Campo Grande, 2013. [Federal University of Mato Grosso do Sul].

Objective: To estimate the prevalence of diabetes mellitus (DM) and impaired glucose tolerance (IGT) in the urban population 30-69 years in the city of Campo Grande (MS), factors associated with the occurrence of DM diagnosis of new cases, adherence to treatment and knowledge of chronic complications. **Method :** Cross-sectional population based study conducted between 10/2009 and 02/2011. In this research measurement of fasting glucose were performed in all participants. Those with blood glucose ≥ 200 mg / dL were considered diabetic and those with non - diabetic blood glucose level ≥ 100 mg / dL and < 200 mg / dL underwent an oral glucose tolerance test (OGTT) to investigate whether they had DM or IGT. **Results:** 1429 individuals participated in this investigation . Prevalence rates adjusted for sex and age were as follows : for DM , 12.3% (95% CI : 10.5 % to 13.9 %) and IGT, 7.1% (95% CI : 5.7 % to 8.4 %). We observed an association between DM and increased age, family history of diabetes, degree of education, overweight , obesity and central obesity. There was no significant association between DM and gender, monthly income, race, alcohol consumption and physical inactivity. There were more hypertensive individuals in the diabetic group and normotensive individuals in the non-diabetic group. Of all diabetics (n = 195), 25 % were unaware they had the disease and were diagnosed in this investigation. Of patients already known to have diabetes (n = 146), 37 % were unaware of the potential chronic complications of DM. **Conclusions:** The study confirms the findings of recent research demonstrating the advancement of the prevalence of DM in Brazil in recent decades and suggests that only effective actions that modify the lifestyle in big cities may halt the progression of this disease.

Keywords: prevalence, glucose metabolism disorder, chronic illness, lifestyle, medical care.

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	Diabetes mellitus
TGD	Tolerância à glicose diminuída
DMG	Diabetes mellitus gestacional
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
ADA	American Diabetes Association
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
TGF β	Fator de crescimento tumoral β
IL6	Interleucina 6
NF- $\kappa\beta$	Factor nuclear kappa β
PAI 1	Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio
PCR	Proteína C Reativa
POF	Pesquisa de orçamento familiar
IMC	Índice de massa corpórea
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Índice de confiança
OMS	Organização Mundial de Saúde
GLP 1	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon
AGEs	Produtos finais da glicação avançados
HDL	Lipoproteína de alta densidade
mg	Miligrama
cm	Centímetro
dL	Decilitro
Kg	Quilograma
m	metro
CA	Circunferência abdominal
GLUT 4	Transportador 4 da glicose
AMP	Adenosina monofosfato
PPAR γ	Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomo gama
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
IDF	Federação Internacional de Diabetes
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
BA	Bahia
CE	Ceará
DF	Distrito Federal
MS	Mato Grosso do Sul
PA	Pará
PB	Paraíba
PE	Pernambuco
RJ	Rio de Janeiro
RS	Rio Grande do Sul
SP	São Paulo
UNIDERP	Universidade para o Desenvolvimento do Estado e Região do Pantanal
GCJ	Glicemia capilar de jejum
p	Nível de significância
RP	Razão de Prevalência
n	Número da amostra
χ^2	Qui quadrado
AusDiab	The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalências brutas e ajustadas de diabetes mellitus (DM) e de Tolerância à Glicose Diminuída (TGD) segundo sexo e faixa etária da população de Campo Grande/MS.....	37
Tabela 2 – Número e porcentagem de indivíduos segundo variáveis socioeconômicas e a presença ou não de diabetes, Campo Grande/MS, 2009 a 2011 (n=1429).....	38
Tabela 3 – Número e porcentagem de indivíduos segundo excesso de peso, histórico familiar e hábitos de vida. Campo Grande/MS, 2009 a 2011 (n=1429).....	39
Tabela 4 – Análise multivariada para a presença ou não de diabetes em relação a variáveis de estudo, Campo Grande/MS, 2009 a 2011 (n=1429).....	40
Tabela 5 – Número e porcentagem de indivíduos segundo a presença ou não de diabetes e fatores predisponentes , Campo Grande/MS, 2009 a 2011 (n=1429).....	40
Tabela 6 – Número e porcentagem de diabéticos segundo o acompanhamento médico e complicações crônicas, Campo Grande/MS, 2009 a 2011.....	42
Tabela 7 – Número e porcentagem de pacientes segundo diagnóstico de Diabetes Mellitus, Campo Grande/MS, 2009 a 2011 (n=195).....	43
Tabela 8 - Número e porcentagem de pacientes que desconheciam que tinham a Diabetes Mellitus segundo variáveis de estudo, Campo Grande/MS, 2009 a 2011 (n=49).....	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Fisiopatologia do Diabetes	14
2.2 Tratamento Atual do Diabetes	21
2.3 Diabetes no Mundo	23
2.4 Diabetes no Brasil	25
3 OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo Geral	30
3.2 Objetivos Específicos	30
4 MÉTODOS	31
4.1 TIPO DA PESQUISA	31
4.2 Local e Período da Pesquisa	31
4.3 População do Estudo	32
4.3.1 Critério de inclusão	32
4.3.2 Critério de exclusão	32
4.4 Amostragem	32
4.5 Obtenção de Dados e Variáveis de Interesse	33
4.8 Aspectos Éticos	36
4.9 Análise Estatística dos Dados	36
5 RESULTADOS	37
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÕES	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICES	66
Apêndice A – Trabalho de Campo	67
Apêndice B – Trabalho de Campo	68
Apêndice C – Trabalho de Campo	69
Apêndice D – Trabalho de Campo	70
Apêndice E – Trabalho de Campo	71
Apêndice F – Trabalho de Campo	72
Apêndice G – Trabalho de Campo	73
Apêndice H – Trabalho de Campo	74
Apêndice I – Trabalho de Campo	75
Apêndice J – Trabalho de Campo	76
Apêndice K – FORMULÁRIO DO ESTUDO SOBRE A PREVALÊNCIA DE DIABETES MELLITUS (DM) NA CIDADE DE CAMPO GRANDE-MS	77
Apêndice L – TERMO DE CONSENTIMENTO, LIVRE E ESCLARECIDA DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA DIABETES MELLITUS E TOLERÂNCIA À GLICOSE DÍMINUÍDA NA POPULAÇÃO URBANA ADULTA DO MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE (MS)	79
ANEXO	80
ANEXO A – Ficha de consentimento do Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (UNIDERP)	81

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as chamadas doenças crônicas não transmissíveis vêm sendo responsáveis por grande parte da taxa de mortalidade ao redor do mundo. Dentre estas enfermidades destaca-se o diabetes *mellitus* (DM), notadamente um problema de saúde pública, pois a incidência vem aumentando consideravelmente, atingindo proporções epidêmicas em todos os continentes. Os fatores apontados como determinantes no avanço desta doença são o crescimento populacional, o envelhecimento, a urbanização e o estilo de vida favorável ao desenvolvimento de obesidade (1).

A Organização Mundial de Saúde estimou que em 2030 haverá 366 milhões de diabéticos no mundo (1). Existem poucos estudos sobre prevalência de diabetes no Brasil. A referência mais citada a esse respeito, é o estudo clássico de Malerbi e Franco realizado em nove capitais brasileiras, que não incluiu Campo Grande, no final dos anos 1980, com o apoio do Ministério da Saúde, que constatou uma prevalência média de DM de 7,6% (2). Poucas pesquisas com este propósito foram realizadas posteriormente, porém as investigações que se seguiram demonstram que esta doença vem aumentando de forma preocupante. São elas: a de Ribeirão Preto (3) e a de São Carlos (4) com prevalências de 12,1 e 13,5%, respectivamente.

O Diabetes *mellitus* (DM) representa um grupo de distúrbios metabólicos complexo, multifatorial, causado por ausência ou falta de ação efetiva do hormônio pancreático insulina, que afeta o metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras, e caracteriza-se sobretudo por um estado de hiperglicemia crônica (5).

A classificação atual dos tipos de diabetes é baseada na patogênese da doença e foi estabelecida pela American Diabetes Association (ADA) e a Organização Mundial de Saúde em 1997 (6,7). As denominações atuais são as seguintes: DM do tipo 1, DM do tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos.

Entre os indivíduos normoglicêmicos e os diabéticos há uma faixa de pessoas com níveis de glicemia acima do normal e considerados pré-diabéticos. Neste segmento encontram-se aqueles com glicemia de jejum alterada (GJA) e com tolerância à glicose diminuída (TGD). Este grupo deve ser investigado e identificado, pois além de evoluir para diabetes dentro de poucos anos, pode desenvolver as mesmas complicações crônicas desta doença (6,7,8).

Várias condições contribuem para o aparecimento do diabetes. A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DM do tipo 2, já que é uma condição que leva à resistência à insulina e predispõe à hiperglicemia, sobretudo quando o acúmulo de gordura é predominantemente na região abdominal. Outros fatores que contribuem consideravelmente para a atual epidemia de diabetes são o envelhecimento, o sedentarismo, o etilismo e a presença de familiar de primeiro grau com DM (5).

Segundo a OMS havia em 2008, no mundo, mais de 1,4 bilhão de pessoas acima do peso, e destas 500 milhões com obesidade propriamente, sendo 200 milhões de homens e 300 milhões de mulheres (9). Chama muito a atenção o considerável avanço da obesidade infantil no Brasil e em outros países em desenvolvimento nas últimas décadas. Esta condição é decorrente da profunda mudança no estilo de vida adotado nesse período (10).

O Diabetes mellitus necessita de tratamento contínuo e pode trazer complicações severas para o organismo ao longo dos anos, afetando vários órgãos, podendo acarretar cegueira, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal, neuropatia e amputação de membros (11). As complicações ocorrem principalmente naqueles indivíduos que não têm aderência ao tratamento e mantêm mau controle glicêmico ao longo dos anos.

Os gastos ao redor do mundo destinados ao tratamento do DM e decorrentes das suas severas complicações são exorbitantes e impressionam. A Federação Internacional de Diabetes avaliou que em 2010 o custo global com esta doença foi de US\$ 465,0 bilhões (12).

Considerando o avanço global do DM, as suas profundas repercussões socioeconômicas e o seu potencial para a ocorrência de complicações graves, é fundamental um amplo conhecimento dos dados epidemiológicos dessa enfermidade, pois só assim será possível o desenvolvimento e a execução de ações efetivas de saúde voltadas para a prevenção, o tratamento adequado, a minimização dos efeitos crônicos do DM sobre o organismo e ainda a redução do enorme impacto financeiro negativo que esta doença acarreta nos gastos públicos.

Neste contexto, esta pesquisa visou estimar a prevalência de DM e TGD na população adulta urbana do município de Campo Grande (MS).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fisiopatologia do Diabetes

O diagnóstico de DM é realizado pela dosagem da glicose no sangue. Níveis de glicemia de jejum entre 70 e 99 mg/dL estão dentro da normalidade; entre 100 e 125 mg/dL são considerados como glicemia de jejum alterada, já os níveis de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL são indicativos de DM. Outra forma de se constatar esta doença é pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que é realizado com a administração de 75 gramas de glicose por via oral e dosagem da glicemia 120' após esta ingestão. Aqueles indivíduos que apresentarem glicemia < 140 mg/dL após 120' da ingestão da glicose são classificados como normais, os que apresentarem glicemia entre 140 e 199 mg/dL têm tolerância à glicose diminuída (TGD), e aqueles com glicemia ≥ 200 mg/dL são considerados diabéticos. Outra maneira de se diagnosticar o DM é a constatação de glicemia ≥ 200 mg/dL em qualquer momento do dia naqueles indivíduos com queixas sugestivas de diabetes como polifagia, polidipsia e poliúria (5).

Existe um grupo na população que tem níveis glicêmicos acima do normal, mas que ainda não preenche os critérios diagnósticos laboratoriais de DM. Nesta faixa intermediária estão os indivíduos com glicemia de jejum alterada (GJA) e aqueles com tolerância à glicose diminuída (TGD), que é constatada através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (5). Cerca de 25% dos integrantes deste grupo desenvolverão diabetes em três a cinco anos. Além disso, há evidências de que esses indivíduos já podem evoluir com os mesmos danos teciduais decorrentes do DM (6,7,8).

No estudo Hoorn observou-se que a incidência de DM aumenta consideravelmente com a presença de GJA e TGD, sobretudo quando estas condições estão presentes simultaneamente (13). Uma metanálise de Gerstein et al. também corroborou uma maior predisposição para o desenvolvimento de DM na presença concomitante de GJA e TGD (14). A presença de hiperglicemia, mesmo na ausência dos critérios diagnósticos de DM, também está relacionada a uma maior incidência de doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas.(8,15). No estudo DECODE concluiu-se que os indivíduos com glicemia alterada no tempo 120' do TOTG têm maior potencial de complicação cardiovascular do que aqueles que só

apresentam GJA (16). Entretanto, a literatura ainda é conflitante nesse tema, e em estudos como, por exemplo, o AusDiab foi encontrada uma associação de GJA e mortalidade cardiovascular (8, 17).

Em alguns estudos foi documentada a relação entre hiperglicemia de jejum, intolerância à glicose e complicações microvasculares, retinopatia, nefropatia e a neuropatia (8,18,19,20,21). Já Franklin e cols, encontraram neuropatia em 26% de indivíduos com DM e 11,2% naqueles com TGD numa pesquisa, que compreendeu história clínica, exame físico e teste vibratório (22). Também foi constatado que indivíduos com TGD têm duas a três vezes mais microalbuminúria nas diferentes etnias quando comparados àqueles com glicemia normal (23).

No estudo Diabetes Prevention Program (DPP) foram acompanhados os indivíduos com GJA e TGD, e constatou-se após cinco anos de seguimento que 12,6% daqueles que desenvolveram DM, apresentavam retinopatia diabética, e 7,9% dos que não evoluíram para diabetes também desenvolveram esta complicação (21). Nagi e cols encontraram 12% de retinopatia não proliferativa em índios Pima com TGD, e 8% desta complicação naqueles com diagnóstico recente de DM (18).

Considerando que a maioria das pesquisas aponta uma relação entre GJA, TGD e evolução para DM, complicações decorrentes da hiperglicemia e risco de DCV, algumas recomendações são adotadas com este grupo. Estes indivíduos devem ter seu risco cardiovascular avaliado através do Score de Framinhan (8), devem ter sua microalbuminúria dosada anualmente; necessitam mudar seu estilo de vida, manter um IMC adequado, praticar exercício físico de intensidade moderada (150 minutos semanais) e abandonar o tabagismo. Estas pessoas precisam manter avaliação laboratorial anual; e naqueles casos com IMC a partir de 35 kg/m² e idade abaixo de 60 anos, sem contra-indicação formal a este medicamento, podem passar a fazer uso de Metformina (8).

Dentro da classificação do diabetes propriamente, temos o DM do tipo 1, que possui associação com alguns genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA DR3 e DR4) e ocorre devido ao desenvolvimento de autoimunidade direcionada contra as células β pancreáticas, levando a uma insulite com infiltrado linfomononuclear. Este processo inflamatório é mais intenso nas células β metabolicamente ativas, e nele predominam os linfócitos T CD8+ (citotóxicos),

embora pode-se constatar a presença de células CD4+ (“helper”) e linfócitos B. Estes indivíduos têm comprometimento, ao longo do tempo, da produção de insulina e se tornam definitivamente dependentes do uso deste hormônio. Os marcadores sorológicos presentes são os auto-anticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosinas-fosfatases (IA2 e IA2B). Este tipo de DM corresponde a cerca de 5 a 10% dos casos de diabetes e surge habitualmente nas duas primeiras décadas de vida (24,25). Em 10% dos pacientes com DM do tipo 1 não se consegue demonstrar a presença de autoanticorpos (26,27,28,29).

A apresentação mais comum de diabetes é o chamado DM do tipo 2, que compreende aproximadamente 90% dos casos. Este acomete geralmente indivíduos acima dos 40 anos de idade e tem como fatores predisponentes principais a obesidade, o sedentarismo e a presença de familiares de primeiro grau com este distúrbio. Neste tipo de DM existe frequentemente uma resistência à ação da insulina devido ao comprometimento da sinalização intracelular promovida por este hormônio, o que acarreta uma dificuldade das células musculares e adiposas em facultar a entrada da glicose na célula por difusão facilitada. Este prejuízo na ação periférica da insulina ocasiona um acúmulo de glicose no meio extracelular, o que leva a uma sobrecarga na célula β . Quando estas células já não têm mais funcionalidade suficiente para produzir a quantidade de insulina necessária para manter a homeostase dos carboidratos, sobrevém o DM (30,31,32,33,34).

Com o avanço do entendimento dos eventos que participam do DM tipo 2, que é a principal forma de diabetes no mundo, passou-se a ter uma visão bem mais ampla da sua fisiopatologia, bem como uma diversidade maior nas opções de tratamento desta doença. Isto ficou muito bem evidente em artigo de DeFronzo, no qual este autor denomina os principais determinantes envolvidos no DM 2 como ‘octeto ominoso’. Até pouco tempo atrás, a patogênese desta doença era determinada pelo chamado ‘triunvirato’ que incluía a resistência à insulina nos músculos e tecido adiposo, a secreção hepática inapropriada de glicose para a circulação e o comprometimento da secreção pancreática de insulina. Além destes fatores, DeFronzo descreve a participação importante de outros eventos como a produção insuficiente de incretinas, sobretudo o GLP1 após as refeições; a liberação desnecessária de glucagon para a corrente sanguínea; a lipólise acentuada com secreção aumentada de ácidos graxos livres; a reabsorção renal exagerada de

glicose pelo túbulo proximal, e a resistência à insulina e à leptina nos centros hipotalâmicos envolvidos no comportamento alimentar e responsáveis pelas sensações de fome e saciedade, predispondo a um considerável aumento da ingesta (35,36,37,38,39,40,41,42).

Outra manifestação dessa doença é o DM gestacional (DMG), que afeta cerca de 3 a 13% das grávidas (6,43). A gravidez aumenta em seis vezes a chance do desenvolvimento de diabetes e predispõe a complicações como macrossomia fetal, polidrâmnio, rotura prematura de membranas, prematuridade e síndrome do desconforto respiratório neonatal (44). Durante a gestação o organismo materno adapta-se às necessidades do feto e naturalmente aumenta a resistência à insulina para garantir o aporte de glicose ao concepto. Por definição, este tipo de diabetes surge durante a gravidez, principalmente na sua segunda metade, quando passa a ocorrer uma resistência à insulina, com diminuição da tolerância à glicose e hiperinsulinemia decorrentes essencialmente do aumento dos hormônios lactogênio placentário, cortisol livre, estrogênios, progesterona e prolactina. Aquelas mulheres que não conseguem manter uma produção aumentada de insulina para sustentar esta nova circunstância estão altamente susceptíveis a desenvolver diabetes. Outros achados que acompanham a hiperglicemia no DMG é o aumento de ácidos graxos e diminuição da adiponectina circulantes, que são condições que comprometem a sensibilidade à insulina (45).

Alguns distúrbios orgânicos que dificultam a ação da insulina, presentes antes da gestação, podem predispor ao DM gestacional, como sobrepeso, obesidade, obesidade central e síndrome dos ovários policísticos. Os critérios diagnósticos de DMG são motivo de muita controvérsia pelas diversas entidades. A mais recente padronização que vem sendo adotada é do Grupo Internacional de Estudos sobre Diabetes mellitus Gestacional (IADPSG), que adotou como cortes para o diagnóstico de DMG, 92 mg/dL em jejum e no TOTG 180 mg/dL no tempo 60' e 153 mg/dL no tempo 120' (46). O diabetes pode persistir ou não após o parto (47,48,49,50,51). Aquelas mulheres que não se mantêm com DM após a gravidez têm dez vezes mais chance que a população em geral de desenvolver a doença no futuro (52).

Há ainda dentro da classificação, situações específicas e distintas das citadas até aqui e que também podem levar ao diabetes. Dentre estas causas estão

o etilismo, a pancreatite, a pancreatectomia, a fibrose cística, o câncer de pâncreas, o desenvolvimento de tumores produtores de hormônios contra-reguladores da insulina e o uso de medicamentos hiperglicemiantes (53,54,55,56).

É muito importante que o diabetes seja diagnosticado precocemente e tratado de forma adequada, caso contrário pode provocar danos irreversíveis ao organismo. As complicações do DM podem surgir ao longo dos anos e são classificadas como macrovasculares, que comprometem fundamentalmente o sistema cardiovascular; microvasculares, que acometem sobretudo a retina e os rins, ou ainda neuropática, que pode envolver vários sítios do sistema nervoso. Estas consequências afetam geralmente os diabéticos com mau controle metabólico preponderante (57,58).

Os distúrbios moleculares implicados nas complicações crônicas do diabetes são múltiplos e complexos, e surgem principalmente num estado de hiperglicemia prolongada (59). Dentre estes mecanismos podemos citar o aumento do fluxo pela via dos polióis, em que há um acréscimo na produção de sorbitol intracelular com consumo de NADPH. A queda deste produto leva a uma diminuição da formação do antioxidante glutation reduzido, com conseqüente aumento do teor intracelular de radicais livres, estresse oxidativo e injúria celular. Um evento que contribui diretamente para o desenvolvimento de agressão tecidual no DM é o aumento da formação intracelular de produtos finais de glicação avançados (AGEs), que leva a alterações estruturais e funcionais em vários tecidos do organismo. Outro evento de relevância é a ativação da proteína C quinase na hiperglicemia crônica, que é acompanhada pela diminuição do óxido nítrico e ativação da endotelina, com conseqüente prejuízo da perfusão tecidual da retina e glomérulos (60).

Existem alguns fatores de risco que devem ser cuidadosamente observados e que quando presentes, tornam aquele indivíduo mais suscetível a desenvolver DM. Entre estas condições destacamos a idade acima de 45 anos, o sedentarismo, uma história de pré-diabetes prévia, a presença de doença vascular, síndrome dos ovários policísticos, a presença de familiar de primeiro grau com diabetes, ou ainda excesso de peso (IMC ≥ 25), circunferência abdominal ≥ 88 cm na mulher ou ≥ 102 cm no homem, hipertensão arterial ($> 140/90$ mmHg) e a presença de dislipidemia (HDL < 35 mg/dL ou Triglicérides ≥ 250 mg/dL) (5).

A obesidade é o principal fator de risco envolvido no DM. O excesso de peso, sobretudo com predomínio de gordura intra-abdominal é acompanhado por resistência à insulina, aumento desnecessário da secreção de glicose pelo fígado e falência das células β pancreáticas produtoras de insulina. A presença de familiar de primeiro grau com diabetes também predispõe ao aparecimento dessa doença mostrando que a herança genética tem participação considerável no seu desenvolvimento. O envelhecimento também colabora de maneira intensa no surgimento do DM. Ao longo dos anos a massa de células β tende a diminuir e muitas vezes ocorre um depósito amiloide nas ilhotas de Langerhans prejudicando a secreção de insulina. Outra condição constatada mais recentemente e que concorre para o desencadear da hiperglicemia é a baixa produção da incretina GLP 1 que é fundamental no estímulo da secreção de insulina durante as refeições (5).

Várias estruturas e órgãos do organismo podem ser locais de agressão do DM (61,62). A retinopatia diabética é a complicação microvascular mais frequente desta doença. Acomete grande parte dos diabéticos ao longo dos anos e é a causa mais comum de cegueira adquirida. Esta complicação evolui de forma gradativa na microvasculatura através de espessamento da membrana basal e oclusão capilar da retina, comprometendo a perfusão retiniana, aumentando a permeabilidade vascular, e levando a proliferação intraocular dos vasos retinianos. Estes eventos podem comprometer severamente a visão (63,64,65,66).

Outra complicação frequente entre os diabéticos é a nefropatia, que é a causa mais comum de insuficiência renal crônica terminal. Eventos metabólicos, hemodinâmicos e estruturais estão envolvidos neste distúrbio. A agressão aos glomérulos inicia-se em média após 15 anos de doença. Ao longo do tempo ocorre deposição de proteínas na matriz extracelular nos glomérulos. O TGF- β é o mediador mais implicado neste acúmulo. Na evolução desta condição ocorre hipertensão arterial, proteinúria e uremia. (67,68,69,70,71,72).

A neuropatia é outra situação que pode surgir decorrente do DM. Várias condições concorrem para a agressão dos nervos no diabetes, como a hiperglicemia persistente, a ativação da via do poliol e o estresse oxidativo. A neuropatia diabética pode manifestar-se de muitas formas. A forma clínica mais comum é a polineuropatia simétrica generalizada sensoriomotora crônica. Outras apresentações

são a neuropatia autonômica, sensorial aguda e as neuropatias focais e multifocais (73,74,75,76,77,78,79).

Um grave quadro que pode decorrer do diabetes é o “Pé Diabético”. Nesta complicação, além do comprometimento da perfusão arterial, há neuropatia, com diminuição da sensibilidade do pé e em muitos casos, até anestesia. Estas alterações propiciam a formação de ulcerações e infecção local, que podem ter evolução muito agressiva e acarretar em muitos casos a amputação do membro (80,81,82,83,84).

Os desfechos cardiovasculares, incluindo o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico, são a principal causa de morte entre os diabéticos. Além do mau controle glicêmico ao longo dos anos, a hipertensão arterial, os maus hábitos de vida e a dislipidemia contribuem para desencadear estas complicações.

A hipertensão arterial e o diabetes *mellitus* são condições que com frequência ocorrem simultaneamente, sugerindo etiologia e fisiopatologia em comum. Estas condições são grandes fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e conseqüente infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. Nos EUA a hipertensão acomete 30 a 50% dos pacientes com DM tipo 2 (85). Num estudo prospectivo neste país observou-se que os indivíduos com hipertensão têm 2,5 mais vezes chance de desenvolver DM tipo 2 do que os normotensos. No Kong Cardiovascular Study, apenas 42% dos indivíduos com diabetes tinham pressão arterial normal e somente 56% das pessoas com hipertensão tinham tolerância à glicose normal (86).

A frequente sobreposição de disglícemia e hipertensão arterial no mesmo indivíduo sugere fortemente fatores genéticos, como variantes no gene do angiotensinogênio, ou ambientais, como as condições intra-uterinas, a alta ingestão de sódio e gordura saturada, etilismo, sedentarismo e o estresse, em comum na sua etiologia (86,87,88,89,90,91,92). A obesidade é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de hipertensão arterial e DM tipo 2 (93,94).

Outro evento que está habitualmente presente tanto na obesidade quanto na hipertensão é a presença de uma leve atividade inflamatória. Chama a atenção a elevação de marcadores inflamatórios nessas condições, como a proteína C reativa (PCR). O sistema renina-angiotensina-aldosterona local é muito ativo nesses

indivíduos e promove uma produção considerável de angiotensina II, que leva a uma inflamação vascular e induz o estresse oxidativo. Este hormônio regula fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear- κ B (NF- κ B), com consequente produção e secreção de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6) e moléculas de adesão, que acarretam lesão endotelial e lesão vascular (95,96,97,98,99,100,101).

Um fator comum entre diabéticos e hipertensos é a resistência à insulina (RI). Esta condição está associada com comprometimento da sinalização intracelular da insulina, diminuição da fibrinólise e inflamação. Portanto a RI é um estado trombótico caracterizado por aumento dos níveis de fibrinogênio e PAI-1 com consequente risco aumentado de eventos cardiovasculares. Estudos sugerem que na RI ocorre um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF) e PCR, associada a uma queda na produção de citocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina (102,103,104,105,106). A maioria dos pacientes com DM tipo 2 e cerca de metade dos indivíduos com hipertensão arterial essencial têm resistência à insulina (107).

Um dos grandes problemas encontrados na tentativa de se prevenir as complicações crônicas do DM, além do desconhecimento destas por grande parte dos diabéticos e da forma negligente com que grande parte destes pacientes conduzem seu tratamento, é que tais complicações vão evoluindo de forma gradual e silenciosa ao longo dos anos, e quando o paciente passa a ter sintomas decorrentes das mesmas, o processo, muitas vezes, já está avançado e irreversível. A investigação precoce do diabetes portanto é essencial, sobretudo naqueles que têm fator de risco para esta doença. Os diabéticos representam cerca de 30% dos pacientes internados em unidades coronarianas (6).

2.2 Tratamento Atual do Diabetes

O estilo de vida saudável através de uma alimentação que contenha todos os nutrientes necessários ao organismo, em quantidade, qualidade e distribuição adequada ao longo do dia é fundamental para a preservação da homeostase do corpo humano e a prevenção contra o diabetes, dislipidemia e obesidade. A prática regular de atividade física exercida por mais de 30' diários, pelo menos três vezes por semana também contribui de forma considerável para a manutenção adequada

dos níveis glicêmicos. Durante o exercício físico o transportador de glicose GLUT 4 é ativado pela via da AMP quinase e promove a entrada da glicose para a célula muscular evitando assim a hiperglicemia (84).

Os pacientes diabéticos devem se empenhar para manter um bom controle metabólico ao longo dos anos e evitar o surgimento das complicações. Além da dieta adequada e da prática de atividade física regular que são fundamentais, os pacientes têm ao seu dispor atualmente um grande e diversificado arsenal terapêutico. Dentre as possibilidades terapêuticas existem medicamentos como a acarbose que atua na luz do intestino delgado, inibindo as enzimas α -glicosidases e bloqueando a absorção de glicose durante as refeições. Outra classe de medicamentos muito usada são as biguanidas, que têm na Metformina sua representante clássica, que atua no fígado diminuindo a produção de glicose por bloquear a neoglicogênese e também age facilitando a captação da glicose pelo músculo (108).

As tiazolidinedionas também atuam diminuindo a resistência à insulina em resposta à sua ligação com os PPAR- γ , que são receptores ativados por proliferadores de peroxissomo gama. Como efeito desta ativação há uma menor secreção de ácidos graxos para a corrente sanguínea por parte do tecido adiposo e uma maior ação dos transportadores GLUT 4 do músculo esquelético e consequente entrada mais efetiva de glicose nestas células. As sulfonilureias são um grupo de drogas antidiabetes que está no mercado já há muitas décadas e atuam diretamente nas células β estimulando a secreção de insulina. As glinidas são outra classe de medicamentos que agem como secretagogo no pâncreas, porém têm o diferencial de secretar insulina num período curto, apenas para cobrir uma refeição (108).

Os medicamentos chamados incretinomiméticos são mais recentes e têm vários sítios de ação no organismo como antidiabético. Estes podem agir tanto como análogos do GLP 1, quanto como inibidores da dipeptidil peptidase 4 e têm como efeito no pâncreas o estímulo à secreção de insulina e o bloqueio do glucagon, no estômago retardam o esvaziamento gástrico, e no hipotálamo diminuem a fome e aumentam a saciedade. Nos casos de difícil controle glicêmico em que os antidiabéticos aqui descritos não são suficientes, a insulino terapia deve ser instituída (108).

A insulina NPH já é usada há muitas décadas, tem ação intermediária e pico em torno de 8 h. A insulina regular também está há tempos no mercado e tem ação rápida, mais efetiva após 2 h da aplicação. Mais recentemente foram disponibilizadas no mercado os análogos de insulina, que incluem insulinas de ação basal, com duração de aproximadamente 24 h. Também dentro deste grupo existem as insulinas de ação ultra-rápida que têm início de ação imediato e pico aos 30'. Outra classe que está entrando no mercado são as glifozinas, que são inibidores do transportador 2 de sódio e glicose, que inibem a reabsorção de glicose no túbulo proximal aumentando assim a eliminação renal deste carboidrato (108).

Dentro de alguns anos o tratamento do DM deve tomar um novo rumo com procedimentos e medicamentos mais específicos, eficazes e definitivos. O desenvolvimento de células β a partir de células-tronco tem evoluído ao longo do tempo e poderá representar a cura desta doença em muitos casos. Outra expectativa surgiu quando da publicação pela revista Cell, em abril de 2013, de estudo ainda experimental da Universidade Harvard no qual foi isolado e aplicado em camundongos um hormônio denominado betatrofina que é possivelmente produzido pelo fígado e tecido gorduroso e atua no pâncreas promovendo a proliferação das células β e surge como uma grande esperança no tratamento ou mesmo na cura do diabetes (109,110).

2.3 Diabetes no Mundo

O DM é uma doença que atingiu proporções epidêmicas nas últimas décadas em todo o mundo e segue avançando de forma desenfreada e preocupante. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que no ano 2000 havia 2,8% de diabéticos no mundo, considerando todas as faixas etárias, o que correspondia a 171 milhões de pessoas, e prevê para o ano de 2030 uma prevalência geral de 4,4%, e o acometimento de 366 milhões de pessoas. Além da urbanização acelerada, um considerável fator que irá colaborar com o crescimento desta taxa, é o aumento significativo de pessoas na faixa etária acima de 65 anos, que é um fator de risco importante para o aparecimento dessa doença (1).

A frequência de DM causa alarme em muitos países de todos os continentes. A taxa de mortalidade desta doença devido às suas graves complicações, bem como seus custos, é algo que impressiona. Dos 57 milhões de

óbitos ocorridos no mundo em 2008, 36 milhões (63%) foram atribuídos às doenças crônicas não transmissíveis, das quais o diabetes tem grande participação, ao lado dos distúrbios cardiovasculares, câncer e doença respiratória crônica (111).

De acordo com os dados revelados em 2012 pela Federação Internacional de Diabetes, o número de pacientes com DM tipo 2 vem crescendo em todos os países; 78.000 crianças desenvolvem DM tipo 1 anualmente; 80% das pessoas com diabetes residem em países em desenvolvimento; a maioria dos diabéticos está na faixa etária de 40 a 59 anos; 50% dos diabéticos desconhecem ter a doença; o diabetes foi a causa da morte de 4,6 milhões de pessoas em 2011 e responsável pelo gasto de 465 bilhões de dólares no mundo neste ano (112).

De acordo com o National Diabetes Fact Sheet havia nos Estados Unidos da América em 2011, na população acima de 20 anos, 25,6 milhões de diabéticos e uma prevalência de 11,3%, sendo 11,8% nos homens e 10,8% nas mulheres. Destes 18,8 milhões com diagnóstico de diabetes e 7 milhões que desconheciam a doença. Nesta investigação observou-se ainda que na faixa etária acima de 65 anos a prevalência era de 26,9%. Estimou-se ainda que neste ano havia 79 milhões de pré-diabéticos neste país. Os métodos diagnósticos utilizados foram a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (113). Segundo a ADA 2012 os Estados Unidos da América gastaram em 2012 com esta doença 245 bilhões de dólares, sendo 176 bilhões com custos médicos diretos e 69 bilhões com redução da produtividade (114).

Um estudo publicado por Ohinmaa e cols, realizado pela Universidade de Alberta em 2004 estimou que no ano 2000 havia 1,4 milhão de diabéticos no Canadá, com projeção de 2,4 milhões em 2016, um aumento de 72%, enquanto a população do país crescerá apenas 12%. O gasto com esta doença neste país em 2000 foi de \$4,66 bilhões, com previsão de aumentar para \$8,14 bilhões em 2030 (115).

A prevalência de DM no México cresceu de 6,7% em 1993 para 7,5% em 2000, em adultos a partir dos 20 anos. Em estudo realizado em 2007 nesta mesma faixa etária foi encontrada uma prevalência de 13,8% na população de baixa renda moradora na Cidade do México (116). A prevalência de DM estimada no Caribe em 2010 foi de 9%. Um estudo realizado na Jamaica entre 2007 e 2008 constatou uma prevalência de 7,9% de diabetes e 2,8% de intolerância à glicose na população de

15 a 74 anos (117). Os custos na América Latina e Caribe com o diabetes em 2000 atingiram U\$ 65,0 bilhões (118).

Segundo a IDF (International Diabetes Federation), em 2011 havia mais de 55 milhões de diabéticos na Europa, acometendo 8,4% da população adulta. O número de mortes atribuído a esta doença neste ano foi de 622.114 e os custos envolvidos foram de 138,8 bilhões de euros. Os países com o maior número de diabéticos constatados neste período foram a Federação Russa (12,7 milhões) e a Alemanha (5,2 milhões). A previsão é que em 2030 haverá 64 milhões de diabéticos neste continente (119).

O avanço do diabetes deverá ser mais intenso nos países em desenvolvimento, que deverão abranger 2/3 dos diabéticos em 2030. Isto se dará mais pronunciadamente no Oriente Médio, África subsaariana e Índia (1). Mais de 60% dos diabéticos do mundo estão nos países asiáticos. Estes países estão em franca industrialização e crescimento socioeconômico. Os asiáticos têm uma elevada predisposição étnica e genética para o desenvolvimento de DM, como consequência disso eles desenvolvem diabetes numa idade mais precoce e com IMC e circunferência abdominal menor que nos países ocidentais (120).

Estimou-se que em 2010 havia 12,1 milhões de diabéticos na África subsaariana, com projeção de 23,9 milhões para 2030. Um estudo na população urbana do Quênia neste período constatou que 12% da população deste país, têm diabetes. Um agravante neste continente é o grande número de pessoas usando drogas antivirais para combater o HIV, que têm muitos efeitos colaterais, como obesidade e aumento da resistência à insulina, que predispõem ao DM. Os gastos com esta doença na África subsaariana são consideráveis, atingindo 67 bilhões de dólares no ano 2000. (121).

Determinados grupos populacionais chamam a atenção por suas elevadas prevalências de diabetes, como alguns aborígenes da Austrália com taxa de 35% (122), e os índios Pima que vivem no Arizona com 38% (123).

2.4 Diabetes no Brasil

O Brasil, assim como a maioria dos países ao redor do mundo, observa suas taxas de DM crescerem de forma preocupante, e está entre os 10 países em que se

prevê um maior avanço desta doença até o ano de 2030. Neste período, deverá passar da oitava para a sexta posição na população de indivíduos com essa doença (1). A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) estimou em 12 milhões o número de diabéticos no Brasil em 2012 (124).

Segundo dados da VIGITEL (Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico), a prevalência de DM realizada por contato telefônico em 26 capitais brasileiras na população a partir de 18 anos, em 2011, foi estimada em 5,6%, sendo 5,2% no sexo masculino e 6% no sexo feminino. Nesta mesma pesquisa foi constatada uma prevalência de diabetes de 6% na cidade de Campo Grande (MS) (125).

Existem poucas investigações avaliando a frequência de DM no Brasil, considerando o seu número de habitantes, municípios e a sua extensão territorial. A dificuldade em selecionar e capacitar grupos com esta finalidade, bem como os elevados custos necessários para essas pesquisas são fatores extremamente limitantes para o seu desenvolvimento.

O primeiro estudo a respeito da prevalência de DM que se tem registro no Brasil é de 1961, no qual Wilson investigou a frequência desta doença em Jarinu, município situado na região nordeste do estado de São Paulo, próximo a Bragança Paulista. Nesta pesquisa o autor avaliou 70% da população a partir dos dez anos de idade, e constatou uma prevalência de 2,9%, tomando como referência a glicemia pós-prandial, seguida de curva glicêmica nos casos suspeitos (126).

Outro estudo do mesmo autor é de 1966, data em que ele investigou os detentos da Penitenciária do Estado de São Paulo e constatou uma taxa de prevalência de diabetes de 2,7% nesta população (127).

Ainda dentre as investigações pioneiras de DM no Brasil merece registro o estudo de Achutti e Medeiros, que em 1985 investigaram a população adulta de 20 a 74 anos do estado do Rio Grande do Sul, através da pesquisa de diabetes auto-referida, e constataram uma prevalência de 2,6% nesta população (128).

O estudo de referência no Brasil foi realizado entre novembro de 1986 e julho de 1988 por Malerbi e Franco, que avaliaram a prevalência de diabetes em amostras representativas da população adulta de 30 a 69 anos em nove capitais brasileiras, por meio de questionários e busca ativa com realização de glicemia

capilar e curva glicêmica, bem como exame físico sumário incluindo peso e altura. Esta investigação incluiu 21.847 pessoas. As cidades participantes foram Belém, PA (7,16%), Fortaleza, CE (6,48%), João Pessoa, PB (7,95%), Recife, PE (6,42%), Salvador, BA (7,87%), Brasília, DF (5,22%), Rio de Janeiro, RJ (7,47%), São Paulo, SP (9,66%) e Porto Alegre, RS (8,89%). Neste estudo foram incluídos 21.847 participantes e foi encontrada uma prevalência global de DM de 7,6% e de TGD de 7,8% (2).

O estudo de Malerbi e Franco foi realizado através da medida da glicemia capilar em jejum e curvas glicêmicas naqueles indivíduos com hiperglicemia, porém sem critério diagnóstico de diabetes e em um sexto dos normais. As maiores prevalências encontradas foram nas cidades do Sul e Sudeste, com maior parque industrial e uma população com maior expectativa de vida. Não houve diferença na prevalência entre os sexos masculino e feminino e entre brancos e não-brancos. Porém, observou-se um considerável aumento da frequência do DM com o avanço da idade, variando de 2,7% na faixa etária de 30 a 39 anos até 17,4% naqueles entre 60 e 69 anos. Outras variáveis que tiveram uma associação estatística com o diabetes foram: a baixa escolaridade, a presença de familiares de primeiro grau com DM e a obesidade.

Estes autores também constataram que 46,5% dos indivíduos diabéticos que participaram da investigação, desconheciam a doença, sendo que este índice chegou a 65,4% em Fortaleza. Entre aqueles que já tinham diagnóstico prévio de DM, 22,3% não estavam realizando qualquer tratamento, 29,1% faziam somente tratamento dietético, 40,7% utilizavam hipoglicemiantes orais e 7,9% faziam uso de insulina.

Torquato *et al.* em 1996-7 investigaram 1.473 indivíduos entre 30 e 69 anos, em Ribeirão Preto, SP, e constataram pelos exames glicemia de jejum e curva glicêmica, 12,1% de DM e 7,7% de TGD (3). Neste estudo a diferença da prevalência de diabetes não era significativa entre os sexos, mas aumentava consideravelmente com o avanço da faixa etária. Também foi encontrada associação do DM com baixa escolaridade, presença de familiar de primeiro grau e obesidade. Entretanto, não houve relação quando se comparou a relação de diabetes com a cor da pele, entre brancos e não-brancos. Outro dado nesta

pesquisa que chama a atenção é que 25% dos diabéticos incluídos no estudo desconheciam a doença e tomaram conhecimento da mesma pelo estudo.

Oliveira, Milech e Franco (1996) estimaram em 7,1% a prevalência de DM e de 9% de TGD na população acima de 20 anos na cidade do Rio de Janeiro, RJ. Nesta investigação foi constatada uma prevalência com predominância significativa no sexo feminino (8,7% nas mulheres e 5,2% nos homens). Foi ainda encontrada uma associação entre DM e aumento da faixa etária, história familiar de diabetes, baixa escolaridade e obesidade. Entre os diabéticos que foram incluídos nesta pesquisa, 28% desconheciam a doença.(129).

Souza e cols (2003) avaliaram a glicemia de 1039 participantes através de coleta de sangue em jejum e encontraram uma prevalência de 6% de diabéticos na população acima de 18 anos da cidade de Campos dos Goytacazes (RJ), sendo 6,3% de homens e 5,7% de mulheres, sem diferença estatisticamente significativa. É importante observar que este estudo foi realizado na população adulta, porém, a partir de uma idade mais baixa em relação à maioria dos outros trabalhos, tornando assim difícil de se fazer uma comparação precisa. Entretanto, quando se compara as mesmas faixas etárias dos outros trabalhos mais recentes, observa-se que os números são compatíveis e há um aumento da prevalência com o avanço da idade. Outros dados importantes encontrados foram uma associação entre os casos de DM a baixa escolaridade e a presença de familiares com diabetes. Nesta pesquisa não foi encontrada uma relação entre DM e a cor da pele. Foi também constatado que 16,5% dos diabéticos que fizeram parte do estudo, desconheciam a doença (130).

Costa e cols em 2006 avaliaram 1.968 participantes de 20 a 69 anos, por meio de visitas domiciliares, em Pelotas, RS. Após dosagem de glicemia em jejum em 367 pessoas sorteadas, encontraram 7,1% de prevalência de DM . Os fatores limitantes do estudo foram que apenas uma subamostra foi submetida a coleta de sangue e não foi realizada curva glicêmica nos indivíduos que tinham hiperglicemia mas ainda não apresentavam critérios diagnósticos para DM (131).

Bosi e cols. em 2009 analisaram 1.116 indivíduos de 30 a 79 anos pelo exame glicemia capilar em jejum, em São Carlos, SP, e estimaram a prevalência de DM em 13,5% e a de TGD em 5%. Embora o estudo tenha constatado 15% de diabetes em mulheres e 11,2% em homens, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Nesta pesquisa foi encontrada uma associação entre DM e aumento da

idade, baixa escolaridade (formação até o ensino fundamental), excesso de peso e aumento da circunferência abdominal. Em relação à cor da pele (branca e não-branca) e a renda mensal, não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa. Também foi constatado que 15% dos diabéticos que foram incluídos neste estudo, desconheciam a doença e tomaram conhecimento da mesma através da pesquisa (4).

Fidelis *et al.* em 2009 avaliaram 4.161 participantes a partir dos 6 anos de idade, cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica à Saúde, atendidos pelo Programa de Saúde da Família, residentes no município de Teixeira, MG. Os dados foram coletados a partir dos prontuários desses pacientes. A prevalência constatada foi de 5,8% de DM, sendo 3,41% entre os homens e de 8,04% entre as mulheres, portanto, foi encontrada uma prevalência consideravelmente maior em mulheres. Também, foi constatado um aumento significativo da prevalência de DM com o avanço da idade (132).

Lyra *et al.* em 2008-09 investigaram 198 indivíduos a partir de 30 anos de idade, através da glicemia capilar e teste oral de tolerância à glicose, no distrito de Canaã, município de Triunfo, PE, e encontraram 13,6% de prevalência de DM e de 7,6% de TGD. O diabetes foi significativamente mais prevalente nas mulheres deste município, sendo 16,2% entre as mulheres e 8,8% entre os homens (86). Neste estudo, realizado no sertão pernambucano, observou-se uma prevalência geral de DM elevada, compatível com os estudos mais recentes da frequência desta doença. Outros resultados foram: um aumento expressivo de diabetes com o avanço da idade e maior número de casos de DM entre os indivíduos analfabetos ou que concluíram apenas até o ensino fundamental e de baixa renda. Outro dado relevante foi a associação entre DM e a presença de excesso de peso ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$) (133).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Estimar a taxa de prevalência de diabetes mellitus (DM) e tolerância à glicose diminuída (TGD) na população adulta urbana do município de Campo Grande (MS), na faixa etária de 30 a 69 anos.

3.2 Objetivos Específicos

- Estimar as prevalências de diabetes *mellitus* (DM) e tolerância à glicose diminuída (TGD).
- Relacionar a prevalência de diabetes *mellitus* com as variáveis socioeconômicas (sexo, idade, cor da pele, grau de escolaridade e renda familiar), hábitos de vida e antecedentes familiares.
- Relacionar a prevalência de diabetes *mellitus* com obesidade, sobrepeso e obesidade central.
- Comparar a frequência de hipertensos em diabéticos e não diabéticos.
- Avaliar o perfil dos participantes da pesquisa que já têm o diagnóstico de diabetes, em relação à aderência ao tratamento e ao conhecimento das complicações crônicas desta doença.
- Avaliar a frequência e o perfil dos indivíduos incluídos na pesquisa como diabéticos, que desconheciam a doença.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DA PESQUISA

Estudo transversal, observacional e de base populacional.

4.2 Local e Período da Pesquisa

Pesquisa executada na área urbana do município de Campo Grande, capital do estado de Mato Grosso do Sul (MS), região Centro-Oeste do Brasil, no período de 10/2009 a 02/2011. A cidade localiza-se no centro do estado, na serra de Maracaju e está dividida em sete regiões urbanas (Centro, Segredo, Prosa, Bandeira, Anhanduizinho, Lagoa e Imbirussu) (Figura 1).

Figura 1 - Divisão política da cidade de Campo Grande e setores censitários sorteados



Fonte: IBGE, 2010.

4.3 População do Estudo

O estudo foi realizado na população adulta de 30 a 69 anos. Segundo o censo do IBGE de 2010 havia em Campo Grande 786.797 pessoas, composta por 51,53% de mulheres e 48,47% de homens, sendo que 98,66% dos habitantes residiam na área urbana. Dentro da faixa etária estudada havia 351.879 pessoas, sendo 187.463 mulheres, que correspondiam a 53,27% da amostra e 164.416 homens, que representavam 46,73% deste grupo.

4.3.1 Critério de inclusão

Homens e mulheres na faixa etária de 30 a 69 anos residentes na área urbana de Campo Grande (MS).

4.3.2 Critério de exclusão

As gestantes foram excluídas da pesquisa, já que os valores glicêmicos considerados para o diagnóstico de DM nessa condição são diferentes, bem como o diabetes pode ser apenas circunstancial e desaparecer após o parto.

4.4 Amostragem

O tamanho mínimo calculado da amostra (134) foi de 1068 participantes. Foi considerado um grau de confiança de 95% e uma margem de erro amostral de 3%. Um acréscimo de 30% foi projetado para suprir eventuais perdas e recusas.

Nesta investigação foi usada uma amostra aleatória, com dois estratos principais, relativos aos sexos masculino e feminino. Estes estratos maiores continham subestratos formados pelas faixas etárias de 30 a 69 anos, que foram divididos em intervalos de 5 anos. Para o dimensionamento e composição das amostras em cada estrato e subestrato foi utilizada a divisão política da cidade em sete regiões urbanas, atendendo aos critérios de representatividade populacional.

Foram sorteados em torno de 15% dos setores censitários existentes na área urbana do município de Campo Grande, o que resultou na seleção de 103 setores censitários, do total de 682 referidos pelo IBGE (Figura 1). O quantitativo de setores foi definido por questões operacionais, pois quanto maior o número de

era então realizada uma entrevista e um exame físico sucinto. Na segunda visita, habitualmente no dia seguinte ao primeiro contato, era feita a medição de glicemia para a investigação de DM ou TGD.

A entrevista, o exame físico e a medição da glicemia foram feitos nos domicílios dos participantes e executados por médicos e acadêmicos do curso de medicina da Universidade Anhanguera-Uniderp, que receberam treinamento e foram continuamente supervisionados por um coordenador do estudo.

Para a entrevista foi aplicado um formulário padronizado contendo questões sobre dados socioeconômicos (sexo, idade, cor, renda familiar mensal e escolaridade), hábitos de vida (atividade física e etilismo), e condições mórbidas existentes (DM já diagnosticado e presença de diabéticos ou obesos na família). O exame físico incluiu medição de peso, altura, índice de massa corpórea, circunferência abdominal e aferição de pressão arterial (Apêndice B).

Em relação aos dados contidos no formulário, a referência para o rendimento familiar mensal foi a remuneração por salários mínimos. No que concerne à escolaridade, a categorização teve como fundamento a lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional (9.394/96), que adota os termos 'ensino fundamental', 'ensino médio', e 'ensino superior', os quais obedecem a uma ordem crescente de estudo graduado (135).

No que se refere aos hábitos de vida, os participantes foram questionados quanto ao etilismo e à prática de atividade física. Este instrumento considera 'ativo' aquele indivíduo que realiza atividade física ao menos três vezes por semana por mais de 30'(136).

Foram considerados etilistas aqueles que consumiam bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana de acordo com recomendação da Organização Mundial de Saúde (137).

Os indivíduos que já eram comprovadamente diabéticos foram questionados quanto ao tempo de diagnóstico da doença, a frequência de consultas médicas, ao tipo e à adesão ao tratamento que eram submetidos, e ainda sobre o conhecimento das complicações crônicas decorrentes do DM.

O peso corporal foi medido por balança digital portátil da marca Tanita com variação de 0,1 kg e capacidade de até 150 kg, que foram devidamente calibradas

antes e durante a realização do estudo. Os participantes foram pesados uma única vez, vestindo roupas leves, descalços e após esvaziamento vesical.

A altura foi obtida com trena metálica da marca Lufkin com escala de 0,1cm e alcance de 3 m, com os indivíduos em pé, com os glúteos, ombros e cabeça tocando uma superfície vertical de uma parede plana, sem sapatos ou adornos na cabeça. Foi utilizado um esquadro formando um ângulo de 90 graus com a parede para se determinar a medida.

A referência para o excesso de peso foi o IMC, que é calculado através da razão do peso em Kg pelo quadrado da altura em metros. Aqueles indivíduos com IMC entre 25 e 29,9 Kg/m² foram considerados com sobrepeso, já aqueles com IMC ≥ 30 Kg/m² foram considerados obesos. A circunferência abdominal (CA) foi medida com fita métrica, tendo como referência o ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior. Os participantes do sexo masculino com CA a partir de 102 cm e do feminino a partir de 88 cm foram considerados como tendo obesidade central (138).

A medida da pressão arterial foi feita pelo método indireto, com esfigmomanômetro do tipo aneróide (marca Bic) e estetoscópio da marca Littman. Manguitos mais longos e largos foram utilizados em indivíduos com obesidade grave, para que não houvesse superestimação da pressão. A PA de cada participante do estudo foi obtida pela média das duas medidas, e os valores anotados foram exatos, sem arredondamentos, conforme recomendação da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão de 2010 (139).

Esta medida foi feita com o indivíduo sentado, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado, após esvaziamento vesical e repouso aproximado de 5 minutos. Durante a aferição da PA, o braço deve estar ao nível do ponto médio do esterno ou quarto espaço intercostal, livre de roupas, apoiado com a palma da mão voltada para cima e cotovelo levemente fletido. Foram considerados hipertensos os indivíduos com pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg ou os indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva com histórico bem definido de hipertensão arterial.

A medida da Glicemia Capilar de Jejum (GCJ) foi realizada em todos os participantes, com exceção daqueles com diagnóstico prévio de DM comprovado por

exame laboratorial e prescrição de insulina ou hipoglicemiante oral. As pessoas foram orientadas a fazer um jejum de 10 a 12 horas para a medida da glicemia pela manhã. Nos procedimentos foram utilizadas lancetas e tiras reagentes descartáveis, bem como o glicosímetro Accu-Chek Performa (Roche) para a dosagem das glicemias, que tem leitura imediata (5seg) e alcance de dosagem da glicose sanguínea de 10 a 600 mg/dL. Estes monitores de glicemia foram calibrados e testados antes do estudo e a cada quinze dias durante a execução do mesmo.

Aqueles indivíduos que apresentaram na investigação, glicemia em jejum < 100 mg/dL foram considerados normais, aqueles com glicemia \geq 200 mg/dL, como diabéticos. Os indivíduos com glicemia de jejum \geq 100 e < 200 mg/dL, assim como 1/6 daqueles com glicemias normais foram submetidos a um TOTG (140). Neste teste foi dosada a glicemia capilar após 2 horas da ingestão de 75g de glicose anidra, dissolvida em um copo de água. Os indivíduos que tinham glicemia < 140 mg/dL foram considerados normais, aqueles com glicemia \geq 140 e < 200 mg/dL, com TGD e aqueles com glicemia \geq 200 mg/dL foram diagnosticados como diabéticos (5).

4.8 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Anhanguera-Uniderp (nº. 119/07). Foram seguidos todos os preceitos éticos previstos na resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

4.9 Análise Estatística dos Dados

Para o cálculo de prevalência geral do DM e TGD, os percentuais foram ajustados conforme a proporção da faixa etária e sexo correspondentes à contagem da população do IBGE de 2010 (141). Para a comparação de proporções foi utilizado o teste *Qui-quadrado* (χ^2). O nível de significância considerado foi $p < 0,05$. Foram calculadas as razões de prevalência, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Para estimar as razões de prevalência ajustadas na análise multivariada, foi utilizada a Regressão de Cox (com tempo igual a uma unidade), utilizando as variáveis com significância menor que 20%. Os programas estatísticos utilizados foram: Minitab 14 for Windows (Minitab Inc., State College/Pennsylvania/USA) e BioEstat 5.3 (Sociedade Mamirauá, Belém/Pará/Brasil) (142).

5 RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 1429 indivíduos, sendo 827 (58%) mulheres e 602 (42%) homens. A média de idade dos investigados foi de 47,6 anos. Houve 6 % de perdas, portanto, abaixo do previsto (30%) no cálculo amostral. Estimou-se que a prevalência geral bruta de diabetes na população de 30 a 69 anos, no município de Campo Grande é de 13,7% e a ajustada por sexo e faixa etária é de 12,3% (IC 95%: 10,5% a 13,9%), e para a TGD, a prevalência bruta é de 7,3% e a ajustada 7,1% (IC 95%: 5,7% a 8,4%). As prevalências gerais ajustadas de DM e TGD, segundo sexo e faixa etária estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Prevalências brutas e ajustadas de diabetes mellitus (DM) e de Tolerância à Glicose Diminuída (TGD) segundo sexo e faixa etária da população de Campo Grande/MS.

Variáveis	Mulheres (n=827)			Homens (n=602)			Todos (n=1429)		
	Nº.	%	Total	Nº.	%	Total	Nº.	%	Total
DM									
De 30 a 39 anos	9	3,8	237	11	5,2	213	20	4,4	450
De 40 a 49 anos	27	11,0	245	17	10,1	168	44	10,7	413
De 50 a 59 anos	36	19,0	189	20	17,4	115	56	18,4	304
De 60 a 69 anos	40	25,6	156	35	33,0	106	75	28,6	262
Prevalência bruta		13,5%			13,8%			13,7%	
Prevalência ajustada		12,1%			12,6%			12,3%	
TGD									
De 30 a 39 anos	10	4,2	237	10	4,7	213	20	4,4	450
De 40 a 49 anos	14	5,7	245	11	6,5	168	25	6,1	413
De 50 a 59 anos	22	11,6	189	13	11,3	115	35	11,5	304
De 60 a 69 anos	7	4,5	156	17	16,0	106	24	9,2	262
Prevalência bruta		6,4%			8,5%			7,3%	
Prevalência ajustada		6,3%			8,0%			7,1%	

Em relação ao sexo, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,894$) na prevalência de DM entre os homens (12,6%) e mulheres (12,1%) (Tabela 2). Entretanto, houve um aumento progressivo e muito significativo da prevalência de DM com o avanço da idade, independentemente do sexo, partindo de 4,4% para pessoas entre 30 e 39 anos e atingindo 28,6% na faixa de 60 a 69 anos ($p < 0,001$), um aumento de 6,5 vezes (Tabelas 1,2).

Neste estudo não foi encontrada diferença significativa na prevalência de DM entre as faixas de rendimento mensal dos participantes ($p = 0,161$) e cor da pele ($p = 0,443$). Entretanto, foi constatado que aqueles indivíduos com menor grau de

escolaridade têm significativamente maior frequência de DM que aqueles com maior graduação nos estudos ($p < 0,001$). (Tabela 2).

Tabela 2 – Número e porcentagem de indivíduos segundo variáveis socioeconômicas e a presença ou não de diabetes mellitus, Campo Grande/MS - 2009 a 2011 (n=1429)

Variáveis	Diabetes				RP ⁽¹⁾ (IC 95%)	p
	Sim (n= 195)		Não (n= 1234)			
	Nº.	%	Nº.	%		
Sexo						
Feminino	112	13,5	715	86,5	1	⁽²⁾ 0,894
Masculino	83	13,8	519	86,2	0,98 (0,75 – 1,28)	
Idade						
De 60 a 69 anos	75	28,6	187	71,4	1	⁽³⁾ <0,001
De 50 a 59 anos	56	18,4	248	81,6	1,55(1,15 – 2,11)	
De 40 a 49 anos	44	10,7	369	89,3	2,69 (1,92 – 3,77)	
De 30 a 39 anos	20	4,4	430	95,6	6,44 (4,03 – 10,30)	
Renda						
Sem informação	1	50,0	1	50,0	-	⁽³⁾ 0,161
Até 2 s.m	92	15,9	487	84,1	1	
De 2,1 a 5 s.m	59	11,2	467	88,8	1,42 (1,04 – 1,92)	
Mais 5 s.m	43	13,4	279	86,6	1,19 (0,85 – 1,66)	
Escolaridade						
Menor que Fundamental	102	18,3	456	81,7	1	⁽³⁾ <0,001
Fundamental	27	10,3	234	89,7	1,77(1,19– 2,63)	
Médio	49	12,4	345	87,6	1,47(1,07– 2,01)	
Superior	17	7,9	199	92,1	2,32(1,42– 3,79)	
Cor						
Sem informação	-	-	1	100,0	-	⁽²⁾ 0,443
Branca	115	14,3	691	85,7	1	
Não branca	80	12,9	542	87,1	1,11 (0,85 – 1,45)	

Nota: se $p \leq 0,05$ diferença estatisticamente significativa. Quando presente, a categoria “sem informação” foi suprimida do cálculo do teste.

(1) RP = Razão de Prevalência

(2) Teste Qui-quadrado

(3) Teste Qui-Quadrado de tendência.

Houve maior prevalência de DM nos indivíduos com sobrepeso, obesidade e obesidade central ($p < 0,001$). Entre os participantes que tinham familiar de primeiro grau com diabetes, havia uma maior prevalência de DM do que naqueles sem este parentesco ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Em relação aos hábitos de vida, houve uma relação significativa entre etilismo e DM ($p = 0,003$), sendo que a prática de ingestão alcoólica foi mais frequente entre os indivíduos que não têm diabetes do que aqueles que têm esta

doença. Não houve associação entre sedentarismo e diabetes ($p = 0,193$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Número e porcentagem de indivíduos segundo excesso de peso, histórico familiar de diabetes e hábitos de vida e a presença ou não de diabetes mellitus, Campo Grande/MS - 2009 a 2011 (n=1429)

Variáveis	Diabetes				RP ⁽¹⁾ (IC 95%)	p
	Sim (n= 195)		Não (n= 1234)			
	Nº.	%	Nº.	%		
Peso corporal						
Obesidade	92	21,5	336	78,5	1	⁽²⁾ <0,001
Sobrepeso	67	12,6	465	87,4	1,71 (1, 28 – 2,28)	
Normal	36	7,7	433	92,3	2,80 (1, 95 – 4,02)	
Obesidade central						
Sim	145	19,1	613	80,9	1	⁽³⁾ <0,001
Não	50	7,5	621	92,5	2,57 (1,89 – 3,48)	
Diabético na família						
Sem informação	12	12,2	78	87,8	-	
Sim	127	19,9	511	80,1	1	⁽³⁾ <0,001
Não	56	8,0	645	92,0	2,49 (1,85 – 3,35)	
Etilismo						
Sem informação	-	-	2	100,0	-	
Sim	30	8,8	312	91,2	1	⁽³⁾ 0,003
Não	165	15,2	920	84,7	0,58 (0,40 – 0,83)	
Sedentarismo						
Sem informação	-	-	1	100,0	-	
Sim	154	13,1	1021	86,9	1	⁽³⁾ 0,193
Não	41	16,2	212	83,8	0,81 (0,59 – 1,11)	

Nota: se $p \leq 0,05$ diferença estatisticamente significativa. Quando presente, a categoria “sem informação” foi suprimida do cálculo do teste.

(1) RP = Razão de Prevalência

(2) Teste Qui-Quadrado de tendência.

(3) Teste Qui-quadrado.

Pela análise multivariada (Tabela 4) permaneceram associadas à ocorrência de DM as seguintes variáveis: diabético na família, idade, excesso de peso corporal e obesidade central. Numa análise adicional, verificou-se a prevalência de DM segundo a presença de um ou mais destes fatores citados acima e constatou-se que quanto maior o número de fatores predisponentes acumulados num mesmo indivíduo, maior foi a prevalência de DM (Tabela 5).

Tabela 4 – Análise multivariada para a presença ou não de diabetes em relação a variáveis de estudo, Campo Grande/MS - 2009 a 2011 (n=1429)

Variáveis	p	Razão de prevalência (RP)	IC 95% (RP)
Diabético na família	< 0,001	2,43	1,81 - 3,27
Idade	< 0,001	1,72	1,49 – 1,99
Peso corporal	0,023	1,61	1,07 - 2,43
Obesidade central	0,028	1,52	1,05 – 2,20
Ingestão alcoólica	0,209	0,78	0,52 - 1,15
Escolaridade	0,338	1,17	0,85 - 1,61
Renda	0,591	1,09	0,80 - 1,48

Nota: Regressão de Cox – se $p \leq 0,05$ diferença estatisticamente significativa.

Tabela 5 – Número e porcentagem de indivíduos segundo a presença ou não de diabetes e fatores predisponentes ⁽¹⁾, Campo Grande/MS - 2009 a 2011 (n=1429)

Fatores predisponentes	Diabetes				RP ⁽²⁾ (IC 95%)	p
	Sim (n= 195)		Não (n= 1234)			
	N ^o .	%	N ^o .	%		
Quatro	57	40,1	85	59,9	1	<0,001
Três	84	20,4	327	79,6	1,96 (1,49 – 2,59)	
Dois	32	8,0	370	92,0	5,04 (3,42 – 7,44)	
Um	18	5,7	299	94,3	7,07 (4,32 – 11,56)	
Nenhum	4	2,5	153	97,5	15,76 (5,87 – 42,32)	

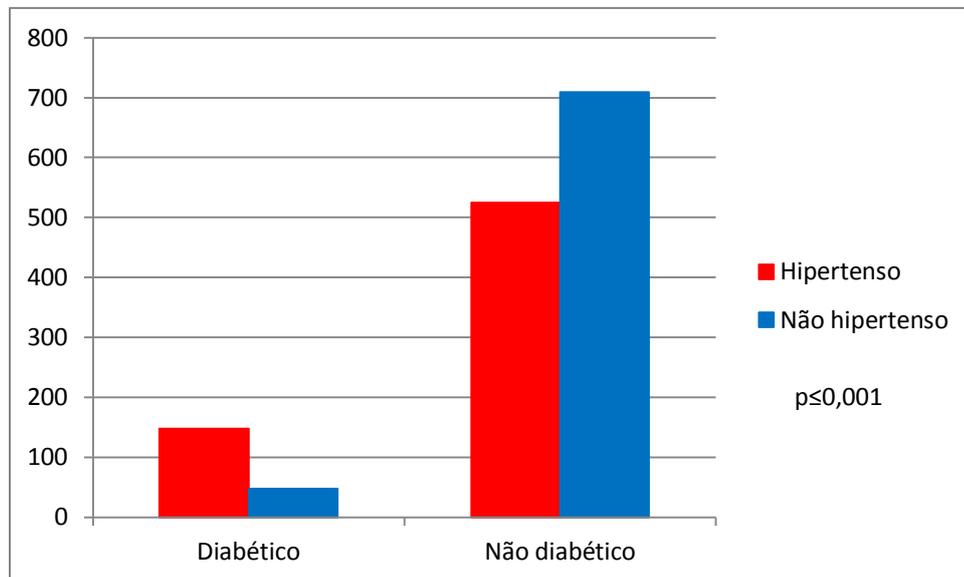
Nota: se $p \leq 0,05$ diferença estatisticamente significativa. Teste Qui-Quadrado de tendência.

⁽¹⁾ Fatores predisponentes considerados: idade superior a 50 anos, histórico de DM na família, excesso de peso corporal ou obesidade central.

⁽²⁾ RP = Razão de Prevalência

Conforme pode ser observado na Figura 1, houve maior número de hipertensos nos diabéticos e de normotensos nos não diabéticos. De 195 diabéticos, 148 (75,9%) eram hipertensos e 47 normotensos (24,1%) e de 1234 não diabéticos, 525 (42,5%) eram hipertensos e 709 (57,5%) normotensos.

Figura 1 – Número de hipertensos e não hipertensos entre diabéticos e não-diabéticos, Campo Grande/MS - 2009 a 2011 (n=1429)



Entre os participantes que já tinham diagnóstico de DM (n=146), 6,2% não fazem acompanhamento médico (Tabela 6). Dos que fazem tratamento médico (n=137), 7,3% têm intervalo de consulta superior a 1 ano.

Quando o grupo que já sabia ter diabetes foi questionado a respeito do conhecimento das possíveis complicações crônicas decorrentes do DM, 37% responderam que desconhecem qualquer desfecho. Dos 63% que fizeram referências às possíveis consequências do diabetes, a cegueira, a amputação de membros inferiores e a insuficiência renal foram as mais citadas (Tabela 6).

Em relação ao tratamento, no grupo dos diabéticos que já sabiam ter a doença (n=146), 11 (7,5%) faziam apenas dieta adequada à doença, 106 (72,6%) usavam hipoglicemiante oral, 11 (7,5%) utilizavam insulina, 10 (6,9%) associavam hipoglicemiante oral a insulina e 8 (5,5%) não faziam nenhum tratamento, nem dieta para diabético (Tabela 6).

Tabela 6 – Número e porcentagem de diabéticos segundo o acompanhamento médico e complicações crônicas, Campo Grande/MS - 2009 a 2011

Variáveis	n	Nº.	%
Acompanhamento médico	146		
Não		9	6,2
Sim		137	93,8
Tratamento	146		
Apenas dieta		11	7,5
Hipoglicemiante Oral		106	72,6
Insulinoterapia		11	7,5
Hipoglicemiante oral + Insulinoterapia		10	6,9
Nenhum tratamento		8	5,5
Consulta médica	137		
Menos de 3 meses		58	42,3
De 3 a 6 meses		58	42,3
Mais de 6 meses a 1 ano		11	8,1
Mais de 1 ano		10	7,3
Complicações crônicas ⁽¹⁾	146		
Desconhecem		54	37,0
Cegueira		92	63,0
Amputação de membros inferiores		53	36,3
Insuficiência renal		48	32,9
Infarto		29	19,9
Acidente vascular encefálico		23	15,8
Neuropatia		1	0,7

⁽¹⁾ cada diabético poderia indicar 1 ou mais complicações.

Entre os diabéticos incluídos no estudo (n=195), 49 (25%) não sabiam que tinham a doença, e obtiveram o diagnóstico da mesma através da investigação (24% através da glicemia de jejum e 76% pelo TOTG) (Tabela 7). Destes pacientes (n=49), 26,5% mediram a glicemia pela primeira vez.

Tabela 7 – Número e porcentagem de pacientes segundo diagnóstico de Diabetes Mellitus, Campo Grande/MS - 2009 a 2011 (n=195)

Variáveis	n	Nº.	%
Diagnóstico pela pesquisa	195		
Sim		49	25,0
Não		146	75,0
Dosagem de glicemia	49		
Primeira vez na pesquisa		13	26,5
Já tinham feito anteriormente		36	73,5
Método diagnóstico	49		
Glicemia de jejum		12	24,5
TOTG		37	75,5

O grupo dos indivíduos que desconheciam o DM era formado por 28 mulheres (57,1%) e 21 homens (42,9%), sendo que 34 (69,4%) tinham mais que 45 anos, 41 (83,7%) referiram que eram sedentários; 25 (51,0%) informaram que têm diabéticos na sua família; e 42 (85,7%) estavam acima do peso, sendo que 26 (53,1%) tinham obesidade propriamente (Tabela 8).

Tabela 8 - Número e porcentagem de pacientes que desconheciam que tinham a Diabetes Mellitus segundo variáveis de estudo, Campo Grande/MS - 2009 a 2011 (n=49)

Variáveis	Nº.	%
Homens	21	42,9
Mulheres	28	57,1
Idade > 45 anos	34	69,4
Sedentarismo	41	83,7
Familiar com diabetes	25	51,0
Excesso de peso	42	85,7
Obesidade	26	53,1

Os indivíduos com diagnóstico de diabetes constatado na pesquisa foram orientados detalhadamente em relação ao que é o DM, seus riscos, os cuidados a serem tomados a respeito da alimentação e do estilo de vida, e encaminhados para a rede de saúde pública ou para um especialista na área de seus respectivos planos de saúde, naqueles casos em que havia cobertura pela medicina suplementar.

6 DISCUSSÃO

Existem poucos estudos avaliando a frequência do diabetes no Brasil. Além disso, as marcantes diferenças nos métodos empregados e nas faixas etárias pesquisadas tornam muito difícil uma comparação entre essas investigações. Algumas delas analisaram populações a partir da infância ou adolescência, enquanto outras avaliaram apenas adultos. As divergências referentes à coleta da glicose sanguínea também são consideráveis. Enquanto em alguns estudos foi dosada apenas a glicemia venosa, em outros foi avaliada a glicemia capilar e eventualmente realizada a curva glicêmica.

Neste estudo estimou-se uma prevalência de 12,3% de DM e 7,1% de TGD para a população de 30 a 69 anos da região urbana do município de Campo Grande. Estas taxas de diabetes são compatíveis com os estudos mais recentes, como o de Ribeirão Preto que encontrou 12,1% na faixa etária de 30 a 69 anos (3), e o da cidade de São Carlos que constatou 13,5% na população de 30 a 79 anos (4). Estes dados comparados com o clássico estudo multicêntrico realizado em nove capitais brasileiras entre 1986 e 1988, que obteve uma prevalência média de 7,6% (2), mostram um incremento na prevalência de DM. A cidade de Campo Grande (MS) não foi incluída nas capitais estudadas na década de 1980.

Não houve diferença na frequência de DM entre homens e mulheres neste estudo. As grandes semelhanças atuais de comportamento entre os sexos masculino e feminino, no qual prevalecem o sedentarismo, a grande ingestão calórica, a obesidade e o estresse, parecem sobrepor-se a qualquer distinção genética, hormonal ou constitucional, e predispõem igualmente ambos os sexos ao desenvolvimento de diabetes.

Em contrapartida, fica evidente no estudo o crescimento da prevalência desta doença com o avanço da idade. Com o envelhecimento são comuns os eventos que predispõem ao diabetes. Além de pouca atividade física, ocorre disfunção das células β , com menor produção de insulina, sobretudo por uma considerável deposição de β amiloide nestas células (42,143,144), e ainda há um aumento significativo da resistência à insulina devido às mudanças na composição do organismo, como diminuição da massa magra e aumento da massa gorda, notadamente na região abdominal. Estes achados são compatíveis com outras

pesquisas (3,4), mostrando que o diabetes não tem predileção por sexo, porém, é consideravelmente maior com o aumento da idade.

Em relação às variáveis socioeconômicas avaliadas neste estudo, quanto menor o grau de escolaridade, maior a prevalência de DM. Este achado sugere que quem tem mais acesso ao conhecimento, tem maior preocupação com a prevenção da doença (3,4). Não houve associação entre a renda mensal e a ocorrência de DM. Este fato pressupõe que um melhor poder aquisitivo não é necessariamente um fator de proteção contra o desenvolvimento do diabetes.

Nesta pesquisa, observou-se que os indivíduos diabéticos têm mais familiares de primeiro grau com DM do que aqueles que não têm esta doença na família, corroborando que a herança genética é um fator importante no desencadeamento do diabetes (4).

No que concerne à cor da pele, tendo como referência brancos e não-brancos, não foi encontrada uma relação significativa com o diabetes. Porém, alguns autores constataram o contrário e afirmam que os indivíduos negros apresentam mais comumente resistência à insulina, hiperinsulinemia e falência pancreática do que os brancos e, portanto, têm maior prevalência de DM e TGD (145,146,147).

A presença predominante, na pesquisa, de DM em indivíduos com excesso de peso e obesidade, com predomínio central constatada através da circunferência abdominal aumentada, demonstra conforme já bem estabelecido no meio científico, que estes achados são fatores de risco que favorecem o aparecimento de diabetes. A gordura visceral, intra-abdominal, secreta grande quantidade, em relação ao tecido adiposo subcutâneo, de algumas citocinas como resistina, TNF α , e IL6, que entram em determinadas células, sobretudo as musculares esqueléticas e interferem na sinalização da insulina, causando resistência a este hormônio, predispondo à hiperglicemia e ao DM (148,149).

Na pesquisa, não foi encontrada uma relação significativa entre DM e sedentarismo. Este dado a princípio surpreende, já que o exercício físico além de combater o excesso de peso, atua diminuindo a resistência à insulina, condições que colaboram com a queda da glicemia. Entretanto, este achado reflete apenas o momento da investigação e pode ser que ao longo da vida a prática de atividade por parte dos não diabéticos tenha sido consideravelmente mais efetiva.

A ação prejudicial do etanol no controle da glicemia é bem estabelecida (150,151,152), pois há o comprometimento do controle metabólico e agressão às células β produtoras de insulina. No presente estudo ocorreu maior prevalência de diabéticos entre os que não consomem bebida alcoólica. Este fato contraditório pode ser devido ao abandono do etilismo pelos diabéticos analisados, por orientação médica ou iniciativa própria, pelo receio dos eventuais agravamentos das complicações do DM decorrentes desse hábito.

Na presente pesquisa, 25% dos indivíduos incluídos no estudo (n=195) como diabéticos desconheciam ter a doença. Para a maioria (75,5%) o diagnóstico foi obtido pela curva glicêmica, o que reforça a importância de se fazer a curva naqueles com GJA, pois em grande parte dos casos a glicemia pós-prandial é a primeira a elevar-se, já repercutindo uma falha importante na secreção pancreática de insulina após as refeições.

O grupo de diabéticos diagnosticado no estudo era composto predominantemente (69,4%) por indivíduos acima de 45 anos, o que reforça a orientação de se dosar a glicemia de jejum em todas as pessoas a partir desta idade, pelo menos a cada três anos e antes disso naquelas que tiverem qualquer fator de risco para o desenvolvimento desta doença, como familiar de primeiro grau com DM, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia ou história de hiperglicemia de jejum (6).

Apesar do grupo que descobriu que tinha diabetes na pesquisa, apresentar em grande parte fatores de risco importantes para DM, tais como: idade acima de 45 anos, excesso de peso, sedentarismo e familiares de primeiro grau com DM, a doença não havia sido constatada (Tabela 8). Chamou muito a atenção entre estes diabéticos recém-diagnosticados que 26% deles nunca havia dosado a glicemia (Tabela 7).

No que diz respeito aos diabéticos incluídos no estudo que já sabiam ter diabetes, quase todos faziam tratamento principalmente com uso de hipoglicemiante oral, o que denota uma preocupação com as recomendações terapêuticas no tratamento do DM, no entanto, 5,5% dos indivíduos não faziam nenhum tratamento, nem dieta para diabético, demonstrando absoluto descaso ou falta de conhecimento a respeito da doença.

A frequência com que os pacientes diabéticos devem ir à consulta médica depende do seu controle metabólico e da gravidade do seu caso, entretanto, o ideal é que esta deva ser realizada pelo menos duas vezes ao ano. Entre os participantes que já tinham diagnóstico prévio de DM, 6,2% não fazem nenhum acompanhamento médico e 7,3% têm um intervalo de consulta superior a 1 ano. Este grupo de indivíduos, que corresponde a 13,5%, certamente está mais suscetível ao mau controle do diabetes devido à falta ou pouca aderência ao tratamento e portanto mais exposto às suas graves complicações.

No estudo de Ribeirão Preto também foi constatado que 25% dos diabéticos incluídos desconheciam a doença (3), porém, no estudo multicêntrico a taxa encontrada foi de 50%, enquanto em São Carlos (4), 15% ignoravam ter o DM. A preocupação de se constatar o diabetes precocemente é no intuito de impedir o desenvolvimento de complicações agudas e sobretudo das severas complicações crônicas que podem surgir e evoluir silenciosamente nos indivíduos que desconhecem ter a doença.

Segundo dados desta pesquisa, o acúmulo de fatores predisponentes tornam o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de DM. Este achado reforça o grande peso que o parentesco com diabéticos, o envelhecimento, o ganho de peso e o predomínio da gordura intra-abdominal exercem como fatores de risco no desenvolvimento do diabetes.

Um dado interessante encontrado neste estudo foi a prevalência significativamente mais acentuada de hipertensão arterial no grupo de indivíduos com diabetes (75,9%) em relação àqueles não-diabéticos (42,5%). Este achado vem ao encontro de outros trabalhos que sugerem que o DM e a HAS têm muito em comum nos seus mecanismos fisiopatológicos (85,86,87,88,89,90,91,92).

Entre os diabéticos participantes que já sabiam ter a doença, 37% desconheciam as complicações crônicas, o que pode levar a uma menor preocupação com o tratamento adequado. As consequências mais citadas entre aqueles que as responderam são a cegueira, a amputação de membros e a insuficiência renal. Embora não estejam entre as mais mencionadas, os desfechos cardiovasculares são a principal causa de morte entre os pacientes diabéticos. Indivíduos com DM têm um risco de 3 a 4 vezes maior de ter um evento cardiovascular e o dobro de chance de morrer dele do que a população em geral

(153,154). É fundamental um maior esclarecimento à população acerca do DM em todos os aspectos, sobretudo em relação às suas complicações.

Segundo dados desta pesquisa, há uma prevalência de DM muito elevada em Campo Grande (MS). Esta condição decorre de alguns fatores em comum com outros locais onde esta doença também tem alta prevalência, como o intenso crescimento urbano e o estilo de vida em que prevalecem a grande ingestão alimentar e o sedentarismo.

De acordo com o 'ranking' nacional da Pesquisa de Orçamento Familiar (2008-2009), do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, o estado de MS encontra-se em algumas posições que podem estar colaborando com a taxa de diabetes encontrada neste estudo (155). Nesta avaliação que é baseada em consumo per capita, MS ocupa o 7º lugar em ingestão de carne, óleos e gorduras, o 6º lugar na ingestão de cerveja, o 10º lugar na ingestão de aguardente de cana e o 12º lugar na ingestão de vinho.

As poucas investigações inerentes à taxa de diabetes realizadas no Brasil são preocupantes. A realização de estudos mais frequentes nas diferentes regiões do país é fundamental para se ter uma melhor dimensão desta doença no país. Os estudos epidêmicos realizados pela VIGITEL são de grande valor como referência do DM no Brasil, entretanto, como esta investigação é baseada em dados auto-referidos, sem busca ativa, aqueles indivíduos que desconhecem ter a doença não são incluídos na análise.

O aumento do DM em proporções epidêmicas em todo o mundo vem causando alarde. King e cols. em 1998 publicaram um artigo prevendo que nos países em desenvolvimento o avanço do DM será de 170% até 2025, com um crescimento de 84 para 228 milhões de indivíduos nos países em desenvolvimento, especialmente, nos indivíduos de 45 a 64 anos de idade, diferentemente dos países desenvolvidos onde a faixa mais afetada será aquela acima de 65 anos (156).

Os registros e previsões da OMS a respeito do DM causam grande preocupação. Esta entidade estimou que no ano 2000 havia 171 milhões de diabéticos no mundo, com perspectiva de atingir 366 milhões em 2030, um acréscimo esperado de mais de 90% em 30 anos (1). O avanço do diabetes ocorrerá de forma pronunciada em todos os continentes. A estimativa para a Índia, por

exemplo, que é o país que surge em 1º lugar no ranking em número de diabéticos, é de um avanço de 31,7 milhões de pessoas com DM em 2000 para 79,4 milhões em 2030. Os Estados Unidos da América ocupam a 3ª posição, com expectativa de aumentarem de 17,7 para 30.3 milhões. Já o Brasil que aparece em 8º lugar nesta classificação, tem perspectiva de atingir o 6º lugar neste período (1).

Algumas pesquisas sobre a frequência de DM foram realizadas em grupos que abandonaram sua terra e passaram a viver num local distante e com hábitos completamente distintos do seu local de origem. Estes estudos colaboraram decisivamente para demonstrar como a mudança do estilo de vida pode ser determinante para o desenvolvimento de algumas doenças, como é o caso do DM. As investigações mais relevantes e ilustradoras nesse sentido foram realizadas nas comunidades japonesas, que abandonaram o Japão, onde a alimentação é tradicionalmente saudável e migraram para outros países.

Dentre estes estudos pode-se citar o de Fujimoto e cols, realizado em Seattle, Estados Unidos da América numa população de etnia japonesa, que revelou a prevalência de 20% de DM em homens e 16% em mulheres. Estes números encontrados são mais do que o dobro do seu país de origem.(157).

Um estudo realizado no Brasil, na comunidade japonesa da cidade de Bauru (SP), mostrou uma prevalência de 34,9% de DM. Em outro estudo realizado na população nipo-brasileira de Mombuca, Guaratá (SP), a prevalência de DM encontrada foi de 13,7% (158).

Possivelmente, o grupo mais estudado no mundo seja os índios Pima, que vivem circunscritos no deserto do estado do Arizona, Estados Unidos da América (EUA) e outra parte vive livre no México. Este povo, antes da colonização do país, vivia em liberdade na natureza, mantendo um estilo de vida saudável, praticando a caça, a pesca e plantando. Após a 'civilização ocidental' dominar a região, estes indígenas que viviam no lado norte-americano passaram a viver restritos numa área imposta pelo governo. Um interessante estudo de Schulz *et al.* analisou e comparou a população de índios Pima residentes no Arizona, com seus correspondentes Pima moradores nas isoladas montanhas da Sierra Madre no México. Após detalhado estudo comparando seu DNA, constatou-se que estes grupos têm uma estreita similaridade genética. Nesta investigação foi encontrada uma prevalência de DM de 38% nos Pima norte-americanos e de 6,9% nos Pima mexicanos. Ainda, na

comparação dos dois grupos observou-se que em relação à obesidade, os homens dos índios Pima norte-americanos têm uma prevalência dez vezes maior e as mulheres três vezes maior do que seu correspondente grupo mexicano. Além disso, foi constatado que o grupo de Pima dos Estados Unidos é extremamente sedentário em relação àquele que vive no México (159,160,161).

Estes estudos realizados nestes grupos mostram de maneira irrefutável que, independentemente da predisposição genética, a obesidade e o estilo de vida são fatores de risco determinantes no desenvolvimento do DM.

Dentro de uma perspectiva histórica, pode-se observar que a fartura de alimentos e a formação de grandes aglomerados urbanos ao redor do mundo, no século XX, propiciaram uma grande transição nutricional, na qual os consideráveis índices de desnutrição que preponderavam anteriormente, deram lugar em grande parte, a taxas elevadíssimas de excesso de peso na população mundial. Os estudos epidemiológicos sinalizam que a obesidade e o sedentarismo são os grandes fatores que favoreceram decisivamente o desenvolvimento e o avanço de doenças não-transmissíveis, como o DM.

A esse respeito, James van Neel descreveu muito bem os fatores e circunstâncias que propiciaram o desenvolvimento da obesidade e de suas comorbidades no ser humano em notável artigo nos anos 1960 (162). No relato deste autor, há milhares de anos as condições de vida dos nossos ancestrais eram muito adversas, o alimento era escasso e o meio hostil e perigoso. Estas condições fizeram com que eles tivessem uma alimentação limitada e mantivessem uma atividade física constante para que pudessem sobreviver. Este cenário desfavorável propiciou uma seleção natural que favoreceu aqueles indivíduos que tinham na sua carga genética os chamados “genes poupadores de energia”, com maior capacidade de reserva energética sob a forma de triglicérides e portanto, uma maior possibilidade de sobrevivência em circunstâncias de privação de alimentos.

Ainda segundo este autor, grande parte da população atual é descendente daqueles antepassados que tinham os tais “genes poupadores”. Esta herança genética aliada a um ritmo de acentuadas modificações socioeconômicas e culturais, que acarretaram um intenso processo de urbanização e industrialização, acompanhados de uma grande mudança no estilo de vida, com predomínio de sedentarismo e excesso alimentar, em praticamente todos os países, tornaram o

meio altamente propício para o desenvolvimento da atual pandemia de obesidade e de suas co-morbidades, como o diabetes, a hipertensão arterial e a dislipidemia.

O crescente aumento do número de pessoas com DM no Brasil torna evidente que as medidas de prevenção não estão sendo eficazes para evitar a sua progressão. Além disso, as elevadas taxas de incidência de complicações do diabetes como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e insuficiência renal deixam claro, que o grande arsenal terapêutico disponível atualmente no mercado não é suficiente para evitar os graves desfechos desta doença (163,164,165,166).

A realização de investigações populacionais frequentes buscando avaliar a magnitude do DM é fundamental para a elaboração de programas que visem prevenir e minimizar esta doença. Somente através de ações de saúde pública efetivas, que modifiquem o estilo de vida nos grandes aglomerados urbanos, combatendo o sedentarismo e o excesso alimentar é que se poderá tentar conter o avanço do DM (167,168,169,170,171).

7 CONCLUSÕES

Nesta pesquisa foi estimada uma prevalência de 12,3% de DM e de 7,1% de TGD na população adulta urbana do município de Campo Grande (MS) no período de 2009-2011. Este resultado juntamente com aqueles realizados nas últimas décadas no país corroboram o grande avanço na prevalência do DM no Brasil.

Houve associação de maior prevalência de DM com envelhecimento, obesidade, circunferência abdominal aumentada e ainda a presença de diabéticos na família. Quanto maior o acúmulo destes fatores predisponentes, maior foi a prevalência de DM. Não houve associação do DM com o sexo, cor da pele, sedentarismo e renda familiar mensal dos participantes. Na análise bivariada a escolaridade foi associada ao diabetes, porém esta associação não foi confirmada na análise multivariada. Houve maior número de hipertensos nos diabéticos e de normotensos nos não diabéticos.

Apesar dos pacientes que já sabiam ter DM seguirem as recomendações terapêuticas no tratamento, aproximadamente um terço desconhecia as potenciais complicações crônicas desta doença. Dos diabéticos incluídos no estudo, 25% desconheciam que têm a doença, e que apesar de apresentarem fatores predisponentes para DM, não tiveram a preocupação de investigá-la anteriormente, demonstrando a grande importância de se realizar a busca ativa desta enfermidade.

REFERÊNCIAS

- 1 WILD, S. et al. Global Prevalence of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, [S.l.], v.27(5), p.1047-1053, 2004.
- 2 MALERBI, D.; FRANCO, L. J. Multicenter Study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.
- 3 TORQUATO M. T. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Med J.*, Sao Paulo, v. 121, n. 6, p. 224-230, 2003.
- 4 BOSI, P. L. et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, São Paulo, v. 53, n. 6, p. 726-732, 2009.
- 5 MONTENEGRO, R. M. J. et al. *Endocrinologia clínica*, 5 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2013.
- 6 THE EXPERT Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 20, n. 1183-1197, 1997.
- 7 AMERICAN Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*, [S.l.], v. 31, p. S55-S60. 2008.
- 8 SOUZA, C. F. et al. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* [S.l.], v. 56, p. 275 – 284, 2012.
- 9 WHO – 2008. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311.
- 10 GUPTA, N. et al. Childhood Obesity in Developing Countries: Epidemiology, Determinants, and Prevention. *Endocrine Reviews.*, [S.l.], v. 33, n. 1, p. 48-70, Feb 2012.
- 11 DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes. p. 116 – 143, 2009.
- 12 INTERNATIONAL Diabetes Federation. *Economic impact of Diabetes*. [S.l.], 2010.
- 13 VEGT F. et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in Dutch population: The HOORN Study. *JAMA*, [S.l.], v. 285, n. 16, p. 2109-2113, 2001.

- 14 GERSTEIN, H. C. et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract.*, [S.l.], v. 78, p. 305-312, 2007.
- 15 NATHAN, D. M. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care.* [S.l.], v.30, p. 753-759, 2007.
- 16 AGE- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. THE DECODE STUDY GROUP *Diabetes Care.* [S.l.], v. 26, p. 61 – 69, 2003.
- 17 BARR, E. L. M. et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, an Lifestyle Study. *AusDiab*, [S.l.], v. 116, p.151 - 157, 2007.
- 18 NAGI, D. K. et al. Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIIDM. *Diabetic Medicine*, [S.l.], v. 14, n. 6, p. 449 - 456, 1997.
- 19 SINGLETON, J. R. et al Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*, [S. l.], v. 52, p. 2867-2873, 2003.
- 20 MEIGS, J.B. et al. Longitudinal Association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, [S. l.], v.25, p. 977-983, 2002.
- 21 THE PREVALENCE of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetic Medicine*, [S. l.], v. 24, n. 137 - 144, 2007.
- 22 FRANKLIN, G. M. et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, The San Luis Valley Diabetes Study, 1990; v. 131, p. 633 - 643, 1990.
- 23 NELSON, R. G. et al. Albuminuria in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima indians. *Diabetologia*, [S. l.], v. 32, p. 870 – 886, 1989.
- 24 DIB, A. S. Heterogeneidade do diabetes mellitus tipo 1. *Arq Brás Endocrinol Metab*, [S. l.], v 52, p.205 - 218, 2008.
- 25 EISENBARTH, G. S. Uptodate in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, [S. l.], v. 92, p. 2403 - 2407, 2007.
- 26 VON HERRATH, M. G. Pathogenesis of type 1 diabetes: a viewpoint. *Adv Exp Med Biol*, [S. l.], v. 552, p. 317 - 321, 2004.

27 GORUS, K. F.; GOUBERT, P.; SEMAKULA, C. IA-2-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their sibilings. *Diabetologia*, The Belgian Diabetes Registry, v. 40, n. 95, 1997.

28 DIB S. A; CHACRA A. R. Diabetes tipo 1. *Endocrinologia*. São Paulo: Atheneu, p. 705 – 737, 2007.

29 BALDA, C. A; PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. *Rev Ass Med Brasil*, [S. I.], 1999; v. 45, n. 2, p. 175 - 180, 1999.

30 DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*, [S. I.], v. 88, n. 787 - 835, 2004.

31 CORNIER, M. A.; DABELEA, D.; HERNANDEZ, R. C. The metabolic syndrome. *Endocr Ver*, [S. I.], v. 29, p. 777 - 822, 2008.

32 HENRY, R. R. Insulin resistance: from predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. *Clin Ther.*, [S. I.], v. 25, p. B47 - 63, 2003.

33 ECKEL, R. H; GRUNDY, S. M; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. *Lancet*. v. 365, p. 1415 - 1428, 2005.

34 Stern, S. E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*, [S.I.], v. 54, p. 333 - 339, 2005.

35 AMERICAN Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.*, [S. I.], n. 35, p. 64 - 71, 2012.

36 DeFRONZO, R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes mellitus. *Diabetes*, [S. I.], v.58, Abr., 2009.

37 DRUCKER, D. J.; NAUCK, M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* , [S. I.], v. 368, p. 1696 – 1705, 2006.

38 MEIER, J. J; NAUCK, M. A. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curren Diab Reports*, [S. I.], p. 194 – 201, 2006.

39 MATSUDA, M. et al. Glucagon dose response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism*. [S.n.], [S.I.], v. 51, p. 1111 – 1119, 2005.

40 Lyssenko V. et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes*, [S.I.], v. 54, p. 166 – 174, 2005.

- 41 WEYER, C et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*, [S.I.], 24, p. 89 – 94, 2001.
- 42 BERGMAN, R. N; FINEGOOD; D. T; KAHN, S. E. The evolution of beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*, [S.I.], v. 32, p. 35 – 45, 2002.
- 43 BOLOGNANI, C. V; SOUZA, S. S; CALDERON, I. M. P. Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos. *Com. Ciências Saúde*, [S.I.], v. 22, p. 31 - 42, 2011. (Sup 1).
- 44 ANNA, V, et al. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*, [S.I.], v. 31, n. 12, p. 2288 - 2293, Dez. 2008.
- 45 VITORATOS, N. et al. Pre- and early post-partum adiponectin and Interleukin-1beta levels in women with and without gestational. *Diabetes. Hormones*, [S.I.], v. 7, n. 3, p. 230 - 236, 2008.
- 46 INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUP / CONSENSUS PANEL. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, [S.I.], v. 33, n. 3, p. 676 - 682, 2010.
- 47 NEGRATO C. A. et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr.*, [S.I.], v. 2, n. 27, 2010.
- 48 GILMARTIN, A. B; URAL, S. H; REPTKE, J. T. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol.*, [S.I.], v. 1, p. 129 - 134, 2008.
- 49 GALERNEAU, F.; INZUCCHI, S. E. Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.*, [S.I.], v. 31, p. 907 - 33, 2004.
- 50 BUCHANAN, T. A, et al. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*, [S.I.], v. 30, p. 105 - 111, 2007. (Suppl 2).
- 51 EVENSEN, A. E. Update on gestational diabetes mellitus. *Prim Care*, [S.I.], v. 39, p. 83 - 94, 2012.
- 52 KITZMILLER, J. L; DANG-KILDUFF, L; TASLIMI, M. M. Gestational diabetes after delivery: short-term management and long-term risks. *Diabetes Care*, [S.I.], v. 30, p. 225 – 235, 2007. (Suppl 2).
- 53 APTE, M. V; WILSON, J. S. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, [S.I.], v. 17, n. 593 - 612, 2003.

54 KAHL, S; MALFERTHEINER, P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Practic Res Clin Gastroenterol*, [S.I], v. 18, p. 947 - 55, 2004.

55 BIERING H, et al. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca*, [S.I], v. 27, n. 27 - 31, 2000.

56 Ananth J, et al. Atypical antipsychotic drug use and diabetes. *Psychother Psychosom*, [S.I], v. 71, p. 244 - 54, 2007.

57 UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with diabetes type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* , [S.I], p. 837 - 53, 1998.

58 DIABETES Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N England J Med.* , [S.I], v. 309, p. 997 - 986, 1993.

59 SAAD, M. J. A. Mecanismos moleculares das complicações crônicas do diabete melito: endocrinologia. São Paulo: Atheneu, p . 739 – 766, 2007.

60 AIELLO, L. M. Prospectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, [S.I], v. 136, p. 122 - 135, 2003.

61 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*, [S.I], v. 35, p. 11-63, 2012.(Supl. 1).

62 WINER, N.; SOWERS, J. R. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacology*, [S.I], v. 44, p. 397 - 405, 2004.

63 SINGH, R, et al. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol.* , [S.I], v. 56, p. 178 - 187, 2008.

64 FRANK, R. N. Diabetic retinopathy. *New England Journal Medical*, [S.I], v. 350, p. 48 - 58, 2004.

65 GUSMÃO, A. et al. Retinopatia Diabética. *Endocrinologia clínica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 714-27, 2013.

66 ESTEVES, J.; LARANJEIRA, A. F.; ROGGIA, M. F. Diabetic retinopathy risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, [S.I], v. 52, p. 431 - 441, 2008.

- 67 GROSS, J. L. et al. Diabetic Nephropathy, diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, [S.I.], v. 28, p. 164 - 176, 2005.
- 68 BOLTON, W. K. et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol*, [S.I.], v. 24, n. 1, p. 32 - 40, 2004.
- 69 ADLER, A. I. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, [S.I.], v. 63, p. 225 - 232, 2003.
- 70 MIRANDA, P. A; MIRANDA, S. C; LYRA, R. Nefropatia Diabética, Diagnóstico e Tratamento. *Endocrinologia clínica*, 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 728 - 40, 2013.
- 71 DRONAVALLI, S.; DUKA, I.; BAKRIS, G. I. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* , [S.I.], v. 4, n. 444 - 452, 2008.
- 72 WOLF, G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology . *Eur J Clin Invest* . v. 34, p. 785 - 796, 2004.
- 73 MALIK, R. et al. On behalf of the Toronto consensus panel on diabetic neuropathy. small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*, [S.I.],v. 27, p. 678 - 684, 2011.
- 74 TEFAYE, S.; SELVARAJAH, D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*, [S.I.], v. 28, n. 1, p. 8 - 14, 2012. (Supl. 1)
- 75 TEFAYE, S. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Care*, [S.I.], v. 33, p. 2285 - 2293, 2010.
- 76 BOULTON, A. J. M, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, [S.I.], v. 27, p. 1459 - 1486, 2004.
- 77 BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*, [S.I.], v. 54, p. 1615 - 1625, 2005.
- 78 FIGUEROA-ROMERO, C.; SADIDI, M.; FELDMAN, E. L. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev End Metab Dis*, [S.I.], v. 9, p; 301 - 14, 2008.
- 79 VINIK AI, MASER RE, MITCHELL BD, FREEMAN R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003;26:1553-79.

- 80 MORBACH S. et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*, [S.I.], v. 18, Jul. 2012.
- 81 BOULTON, A. J. M. The Diabetic foot: Grand overview epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.*, [S.I.], v. 24, p. 3 - 6, 2008. (Supl. 1)
- 82 BOULTON, A. J. M.; KIRSNER, R. S.; VILEIKYTE, L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *New England Journal of Medicine*, [S.I.], v. 351, p. 48 - 55, 2004.
- 83 BOULTON, A. J.M; PEDROSA, H. C. Pé Diabético, Avaliação e Tratamento. *Endocrinologia clínica*, 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 84 MALERBI D. A; SEMER M. O pé diabético. *Endocrinologia*. São Paulo: Atheneu, p. 935 – 955, 2007.
- 85 LANDSBERG, L; MOLITCH, M. Diabetes e hipertensão: patogênese, prevenção e tratamento. *Clin Exp Hypertens.*, [S.I.], v. 26, p. 621 - 628, 2004.
- 86 CHEUNG BM. O contínuo hipertensão-diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*, [S.I.], v. 55, p. 333 - 339, 2010.
- 87 ONG, K. L. et al. Uma variante genética no gene que codifica a adrenomedulina prediz o desenvolvimento de dysglycemia durante 6,4 anos. *Clin Chim Acta. de*, [S.I.], v. 412, p. 353 - 357, 2011.
- 88 ONG, K. L. et al. Associação de variantes genéticas no gene da adiponectina com o nível de adiponectina e hipertensão em Hong Kong. *Chinese Eur J Endocrinol.* , [S.I.], v. 163, p. 251 - 257, 2010.
- 89 MOORE, T. R. A exposição fetal ao diabetes gestacional contribui para a síndrome metabólica adulto subsequente. *Am J Obstet Gynecol.*, [S.I.], v. 202, p. 643 - 649, 2010.
- 90 XITA, N; TSATSOU LIS, A. Origem fetal da síndrome metabólica. *Ann NY Acad.* , [S.I.], v.1205, p. 148 - 155, 2010.
- 91 GUERRERO-ROMERO, F. et al. Peso ao nascer, antecedentes familiares de diabetes e síndrome metabólica em crianças e adolescentes. *J Pediatr.* , [S.I.], v. 156, p. 719 - 723, 2010.
- 92 CHEUNG, B. M. Y.; LI, C. *Curr Atheroscler Rep.*, [S.I.], v, 14, n. 2, p. 160 – 166, Abr. 2012.

- 93 DAVY, K. P; HALL, J. E. Obesidade e hipertensão: duas epidemias ou um Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., [S.I], v. 86, p. 803 - 813, 2004. doi: 10.1152/ajpregu.00707.2003.
- 94 LE, Y. H. et al. Obesidade e suas associações com hipertensão e diabetes tipo 2 entre os chineses adultos 40 anos e mais. Nutrição., [S.I], v. 25, p. 1143- 1149, 2009.
- 95 BLAKE, G. J; RIFAI, N.; BURING, J. E. Pressão arterial, a proteína C-reativa, eo risco de eventos cardiovasculares futuros Circulation., [S.I], v. 108, p. 2993 - 2999, 2003.
- 96 SESSO H. D. et al. Proteína C-reativa eo risco de desenvolver hipertensão. JAMA, [S.I], v. 290, p. 2945 - 2951, 2003.
- 97 SAVOIA, C.; SCHIFFRIN, E. L. Inflamação vascular na hipertensão e diabetes: mecanismos moleculares e intervenções terapêuticas. Clin Sci., [S.I], v. 112, p. 375 – 384, 2007.
- 98 GRIENDLING, K. K. et al. A angiotensina II estimula a actividade de NADH e NADPH-oxidase nas células do músculo liso vascular em cultura. Circ Res.de, [S.I], v. 74, p. 1141 - 1148, 1994.
- 99 USHIO-FUKAI, M. et al. Quinase p38 mitogen-activated protein é um componente crítico das vias de sinalização redox sensíveis activados pela angiotensina II. Papel na hipertrofia das células do músculo liso vascular. J Biol Chem., [S.I], v. 273, p. 15022 - 15029, 1998.
- 100 HERNANDEZ-PRESA, M. et al. Inibição da enzima conversora de angiotensina impede arterial fator de ativação nuclear kappa-B, chemoattractant protein-1 expressão de monócitos, e infiltração de macrófagos em um modelo de coelho do início de aterosclerose acelerada. Circulation., [S.I], v. 95, p. 1532 - 1541, 1997.
- 101 SCHIEFFER, B. et al. Papel de NAD (P) H-oxidase em angiotensina II induzida por JAK / STAT e indução de citoquinas. Circ Res, [S.I], v. 87, p. 1195 - 1201, 2000.
- 102 AVRAMOGLU, R. K; BASCIANO, H.; ADELI, K. lipídico e lipoproteínas de desregulação em estados de resistência à insulina. Clin Chim Acta., [S.I], v. 368, p. 1 - 19, 2006.
- 103 FONSECA, V. et al. Fatores não-tradicionais de risco para doença cardiovascular em pacientes com diabetes. Endocr Rev., [S.I], v. 25, p.153 - 175, 2004.
- 104 MEIGS J. B. et al. Hiperinsulinemia, hiperglicemia e deficiência de hemostasia: Framingham Offspring Study. JAMA., [S.I], v. 283, p. 221 - 228, 2000.

- 105 GRUNDY S. M. et al. Definição de síndrome metabólica: Relatório do National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association conferência sobre questões científicas relacionadas com a definição. *Circulation.*, [S.l.], v. 109, p. 433 - 438, 2004.
- 106 ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. A síndrome metabólica. *Lancet.*, [S.l.], v. 365, p. 1415 - 1428, 2005.
- 107 REAVEN, G. M. As relações entre a resistência à insulina, diabetes tipo 2, hipertensão essencial e doença cardiovascular: semelhanças e diferenças. *J Clin Hypertens, Greenwich*, v. 13, p. 238 – 243, 2011.
- 108 MATTHEUS, D. R. et al. Tratamento farmacológico do Diabetes tipo 2. *Endocrinologia clínica*, 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 633 – 660, 2013.
- 109 CHOOUN, J.M.; VOLTZKE, K. J.; FIRPO, M. T. From cell culture to a cure: pancreatic β cell replacement strategies for diabetes mellitus. *Regenerative Medicine*, [S.l.], v. 7, n. 5, p. 685 - 695, Set. 2012.
- 110 PENG, Yi; PARK, J.S.; MELTON, D. A. Betatrophin: A Hormone that Controls Pancreatic β Cell. Proliferation. *Cell.*, [S.l.], v. 153, p 747 - 758, Abr. 2013.
- 111 EPIDEMIOLOGIA E SAÚDE PÚBLICA. Brasília, v. 21, n. 1, p. 7 - 19, jan-mar 2012
- 112 IDF. Diabetes Atlas, 2012. www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012.
- 113 2011 National Diabetes Fact Sheet., [S.l.], Jan.,2011.
- 114 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468086
- 115 OHINMAA, A; JACOBS, P; SIMPSON, S. The projection of prevalence and cost of diabetes in Canada: 2000 to 2016. *Canadian Journal of Diabetes.*, [S.l.], v. 28, n. 2, 2004.
- 116 VILLALPANDO, S. et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Diabetes mellitus in Mexico. Salud Publica de Mexico*, [S.l.], v. 52, 2010. (Supl. 1)
- 117 FERGUSON, T. S; TULLOCH-REID, M. K.; WILKS, R. J. The epidemiology of diabetes mellitus in Jamaica and the Caribbean: a historical review. *West Indian Med*, [S.l.], v. 59, n. 3, p. 259 - 264, Jun. 2010.
- 118 BARCELÓ, A. et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ.*, [S.l.], v.81, n. 1, p. :19 - 27, 2003.

119 INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011.
www.idf.org/sites/.../EUR_5E_Update_Country.pdf.

120 RAMACHANDRAN, A et al. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes.*, [S.l.], v. 15, n.6, p. 110 - 117, Jun. 2012.

121 HALL, V. et al. Diabetes in sub Saharan Africa 1999-2011: epidemiology and public health implications. A systematic review. *BMC Public Health.*, [S.l.], v. 11, p. 564, 2011.

122 BURKE, V. et al. Predictors of type 2 diabetes diabetes related hospitalisation in an Australian Aboriginal cohort. *Diabetes Res Clin Pract.*, [S.l.], v.8, n. 3, p. 360 - 368, Dez. 2007

123 KNOWLER, W. C. et al. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metabolism Review*, [S.l.], v. 6, p. 1 - 27, 1990.

124 SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2012. Disponível em:
<www.diabetes.org.br>. Acesso em: 18 Abr. 2012.

125 VIGITEL, 2011.
portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/.../Vigitel_2011_diabetes_final.pdf

126 WILSON, D. Contribuição para o conhecimento da epidemiologia do Diabetes melito. Aspectos de sua prevalência na cidade de Jarinú, estado de São Paulo. São Paulo, 1964. 94p. Tese de Livre Docência – Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

127 WILSON, D. Estudos sobre as provas de tolerância à glicose potencializadas em reclusos da Penitenciária do Estado de São Paulo. I – Prevalência de Diabetes mellitus. *Arquivos da Faculdade de Higiene e Saúde Pública de São Paulo*. São Paulo, v. 20, p. 129 - 137, 1966.

128 ACHUTTI, A; MEDEIROS, A. M. B. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *Boletim de Saúde*, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 6 - 54, 1985.

129 OLIVEIRA, J. E; MILECH, A.; FRANCO, L. J. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio de Janeiro. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 19, n. 6, p. 663 - 666, 1996.

130 SOUZA, L. J. et al. Prevalência de diabetes mellitus e fatores de risco em Campos dos Goytacazes, RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, [S.l.], v. 47, n. 1, p. 69 - 74, 2003.

131 COSTA, J. S. D. et al. Prevalência de Diabetes mellitus em Pelotas, RS: um estudo de base populacional. *Rev Saúde Pública*, [S.l.], v. 40, n. 3, p. 542 - 545, 2006.

132 FIDELIS, L. C. et al. Prevalência de diabetes mellitus no município de Teixeira-MG. Rev Bras Ativ Fís Saúde, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 23 - 27, 2009.

133 Lyra R, et al. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. Arq Brás Endocrinol Metab., v. 54, n. 6, 2010.

134 LUIZ, R. R; MAGNANINI, M. M. F. O Tamanho da Amostra em Investigações Epidemiológicas. In: Medronho, R. A. et al editores. Epidemiologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

135 BRASIL. Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996. Estabelece as diretrizes e bases da Educação Nacional. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília; 1996.

136 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Recommended amount of physical activity. Disponível em : <http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en>. Acesso em: 16 Out. 2009).

137 WORLD HEALTH ORGANIZATION. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: WHO, 2000.

138 COUTINHO, W; BUSSADE, I. Tratamento farmacológico da obesidade. Endocrinologia clínica, 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 861 – 871. 2013.

139 VI DIRETRIZES Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol, [S.l.], v. 95, n. 1, p. 1 - 51, 2010. (Supl. 1)

140 HAFFNER, S. M. et al. Evaluation of three potential screening tests for Diabetes mellitus in a biethnic population, Diabetes Care, [S.l.], v. 7, p. 347 - 353,1984.

141 IBGE, 2010. www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ms

142 AYRES, M.; AYRES Jr., M; SANTOS, A. S. BioEstat. Sociedade Civil, Belém, PA, 1998..

143 CHANG, A. M; HALTER, J. B. Aging and insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab, [S.l.], v. 284, p. E7 – E12, 2003.

144 HAATAJA, L. et al. Islet amyloid in type 2 diabetes and the toxic oligomer hypothesis. Endocr Rev, [S.l.], v. 29, n. 303 – 316, 2008

145 RESNICK, H. E. et al. Differential effects of BMI on diabetes risk among black and white Americans. Diabetes Care, [S.l.], v.21, n. 1828 - 1835, 1998.

- 146 BRITO, I. C.; LOPES, A. A.; ARAÚJO, L. M. B. Associação da cor da pele com Diabetes Mellitus Tipo 2 e Intolerância à Glicose em Mulheres Obesas de Salvador, Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, [S.l.], v.5, n. 5, p. 475 - 480, 2001.
- 147 ABDUL-GHANI, M. A. et al. The relative contribution of insulin resistance and beta cell failure to the transition from normal to impaired glucose tolerance varies in different ethnic groups. *Diabete Metab Synd*, [S.l.], v.1, p. 105 – 112, 2007.
- 148 CARVALHO, M. H. C; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção Endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, [S.l.], v. 50, n. 2, Abr. 2006.
- 149 RIBEIRO, F. F. F. et al. Gordura visceral e Síndrome Metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab*, [S.l.], v. 50, n. 2, Abr. 2006.
- 150 BALIUNAS, D. O., et al. Alcohol as a risk factor for type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 32, n. 11, 2009.
- 151 HOWARD, A. A.; ARNSTEN, J. H.; GOUREVITCH, M. N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*, [S.l.], v. 140, p. 211 - 219, 2004.
- 152 CARLSSON, S. et al. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study. *Diabetes Care*, [S.l.], v.26, p.2785 – 2790, 2003.
- 153 SIQUEIRA, A. F. A.; PITITTO, B. A.; FERREIRA, S. R.G. Doença Cardiovascular no Diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, [S.l.], v.1, n. 2, 2007.
- 154 BRAGA, J.R. et al. Impacto do Diabetes mellitus na mortalidade em síndromes coronarianas agudas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, [S.l.], v. 51, n. 2, 2005.
- 155 PESQUISA de Orçamentos Familiares 2008-2009: Brasil. Rio de Janeiro: IBGE: 2010.
- 156 KING, H; AUBERT, R. E.; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 21, p.1414 - 1431, 1998.
- 157 Fujimoto WY, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among second generation Japanese American men. *Diabetes*, [S.l.], v. 36, p. 721 - 729, 1987.
- 158 ANDRADE, R. C. G. Prevalência de diabetes melito na comunidade nipo-brasileira de Mombuca, Guatapará- SP. *Arq Bras Endocrinol Metab*, [S.l.], v. 55, n. 2, p. 127 - 33, 2011.

- 159 WINER, N.; SOWERS, J. R. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol*, [S.I], v. 44, p. 397 - 405, 2004.
- 160 SHAW, J. E.; SICREE, R. A.; ZIMMET, P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.*, [S.I], v. 87, p. 4 - 14, 2010.
- 161 SCHULZ, L. O. et al. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*, [S.I], v.29, p. 1866 - 1871, 2006.
- 162 NEEL, J. V. Diabetes Mellitus: A "Thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am. J. Hum. Genet.* , [S.I], v. 14, n. 4, p. 353–362, Dez. 1962.
- 163 Triches C et al. Complicações macrovasculares do Diabetes mellitus: peculiaridades clínicas de diagnóstico e manejo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, [S.I], v. 53, n. 6, 2009.
- 164 ESTEVES, J, et al. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, [S.I], v. 52, n. 3, 2008.
- 165 MURUSSI, M, et al. Detecção precoce da nefropatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, [S.I], v. 52, n. 3, 2008.
- 166 Magalhães CEV, Bouskela E. Pé Diabético e Doença Vascular – Entre o Conhecimento Acadêmico e a Realidade Clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2008; 52/7.
- 167 DIABETES Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, [S.I], v. 346, p. 393 – 403, 2000.
- 168 PAN, X. R. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, [S.I], v.20, p. 537 - 542, 1997.
- 169 TUOMILEHTO, J. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, [S.I], v. 344, p. 1343 - 1350, 2001.
- 170 AHMAD, S. R.; VELHAL, G. D.; KAZI, Y. K. Impacto f life style modifications among diabetics in an urban slum of Mumbai. *National Journal of community*, [S.I], v. 3, n. 4. Out. / Dec. 2012.
- 171 RATNER, R; SATHASIVAM, A. Treatment recommendations for prediabetes. *Med Clin N Am.*, [S.I], v. 95, p. 385 - 95, 2011.

APÊNDICES

Apêndice A – Trabalho de Campo



Apêndice B – Trabalho de Campo



Apêndice C – Trabalho de Campo



Apêndice D – Trabalho de Campo



Apêndice E – Trabalho de Campo



Apêndice F – Trabalho de Campo



Apêndice G – Trabalho de Campo



Apêndice H – Trabalho de Campo



Apêndice I – Trabalho de Campo



Apêndice J – Trabalho de Campo



APÊNDICE K – FORMULÁRIO DO ESTUDO SOBRE A PREVALÊNCIA DE DIABETES MELLITUS (DM) NA CIDADE DE CAMPO GRANDE-MS

LOCALIZAÇÃO

1. Região
 1. Centro 2. Segredo 3. Prosa
 4. Bandeira 5. Anhanduizinho 6. Lagoa
 7. Imbirussu

2. Bairro:

3. Número de setor censitário:

4. Data

PERFIL DO ENTREVISTADO

5. Nome

6. Endereço

7. Telefone:

8. Cidade e estado onde nasceu

9. Sexo:

- Masculino Feminino

10. Cor:

1. branca 2. preta 3. parda

11. Idade

1. De 30 a 34 anos 2. De 35 a 39 anos
 3. De 40 a 44 anos 4. De 45 a 49 anos
 5. De 50 a 54 anos 6. De 55 a 59 anos
 7. De 60 a 64 anos 8. De 65 a 69 anos

12. Estado Civil:

1. solteiro (a) 2. casado (a) 3. separado (a)
 4. amasiado (a) 5. viúvo (a)

13. Profissão

14. Renda mensal aproximada da família em salário mínimo (SM):

1. Menos de 1 SM 2. De 1 a 2 SM 3. De 3 a 5 SM
 4. De 6 ou mais SM

15. Escolaridade:

1. Fundamental Incompleto
 2. Fundamental Completo
 3. Ensino Médio Completo
 4. Ensino Superior Completo

16. Número de pessoas na residência:

1. Uma pessoa 2. Duas pessoas
 3. Três pessoas 4. Quatro pessoas
 5. Cinco pessoas 6. Mais de cinco pessoas

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

17. Diabético na Família:

1. Sim 2. Não 3. Desconhece

18. Caso sim na questão anterior, quem?

19. Já fez exame de glicose (açúcar no sangue)?

1. Sim 2. Não

20. É diabético (a):

1. Sim 2. Não (passar para a questão 32)

21. Tempo de diagnóstico:

1. Menos de 1 ano
 2. Maior ou igual a 1 ano e menor ou igual a 3 anos
 3. Maior que 3 anos e menor ou igual a 5 anos
 4. Maior que 5 anos

22. Tratamento (DM):

1. Dieta 2. Medicação oral 3. Insulina 4. Nenhum
Você pode marcar diversos casos (3 no máximo)

23. Acompanhamento médico (DM):

1. Sim 2. Não

24. Qual a frequência de consulta médica?

1. Menos de 3 meses 2. Entre 3 e 6 meses
 3. Mais de 6 meses até 1 ano 4. Mais de 1 ano
 5. Nunca foi ao médico

25. Uso regular dos medicamentos (DM):

1. Sim 2. Não

26. Conhece as complicações crônicas do diabetes?
 1. Cegueira
 2. Acidente vascular encefálico
 3. Infarto (coração)
 4. Insuficiência Renal
 5. Amputação de membros inferiores

27. Complicações do Diabetes já instaladas:
 1. Cegueira
 2. Retinopatia
 3. Acidente vascular
 4. Infarto
 5. Insuficiência renal
 6. Amputação de membro inferior

28. Já realizou exame de fundo de olho (exame de vista):
 1. Sim 2. Não

29. O médico já examinou os seus pés?
 1. Sim 2. Não

30. Você já realizou microalbuminúria ?
 1. Sim 2. Não

31. Faz controle com glicemia capilar?
 1. Não 2. Uma vez ao dia
 3. Duas vezes ao dia 4. Três vezes ou mais ao dia

HÁBITOS DE VIDA

32. Você pratica atividade física?
 1. Sim 2. Não

33. Se "Sim" na questão anterior, qual a frequência?
 1. Uma vez por semana
 2. Duas vezes por semana
 3. Três vezes por semana
 4. Mais de três vezes por semana

34. Se você pratica atividade física, qual o tempo médio de cada seção?
 1. Menos de 30 minutos 2. Trinta minutos ou mais

35. Quando criança você era considerado:
 1. Magro(a) 2. Obeso(a) 3. Normal 4. Não sei

36. Atualmente você está pesando mais do que quando tinha 25 anos?
 1. Sim 2. Não

37. Em sua família existe alguém com obesidade? (Mãe, Pai, filhos, irmãos, avós)

38. Já fumou cigarros diariamente por 6 meses ou mais?
 1. Sim 2. Não

39. Você fuma cigarros atualmente?
 1. Sim 2. Não

40. Você consome bebida alcoólica?
 1. Diariamente
 2. 3 a 4 vezes por semana
 3. 1 a 2 vezes por semana
 4. 1 a 2 vezes por mês
 5. Menos que 1 vez por mês ou nunca

41. Você tem hipertensão arterial?
 1. Sim 2. Não

AVALIAÇÃO CLÍNICO- LABORATORIAL

42. PA:

43. Peso:

44. Altura:

45. IMC:

46. Circunferência abdominal (em pé):

47. Glicemia capilar (jejum):

48. Glicemia – curva glicêmica (120'):

49. Nome do pesquisador:

APÊNDICE L – TERMO DE CONSENTIMENTO, LIVRE E ESCLARECIDO DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA DIABETES MELLITUS E TOLERÂNCIA À GLICOSE DIMINUÍDA NA POPULAÇÃO URBANA ADULTA DO MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE (MS)

Eu, _____

RG nº _____ SSP/____ voluntariamente dou o meu consentimento para a participação no estudo:

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DIABETES MELLITUS E TOLERÂNCIA À GLICOSE DIMINUÍDA NA POPULAÇÃO URBANA ADULTA DO MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE (MS).

Conheço os objetivos do mesmo e estou ciente da sua realização e de que ninguém será identificado no estudo. Deram-me oportunidade de esclarecer todas e quaisquer dúvidas.

Autorizo que os dados possam ser utilizados pelo pesquisador, com finalidade de publicação em órgão de divulgação científica.

Se tiver dúvidas a respeito deste estudo poderei ligar para Dr Walter no telefone (067) 3042XX92.

Para perguntas sobre meus direitos como participante deste estudo, chamarei o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIDERP, no telefone (67) 3348 XX00.

Este documento foi realizado em duas vias, uma ficará comigo e outra com o (a) pesquisador(a).

Campo Grande (MS), ____ de _____ de 2011.

Assinatura da ou do responsável legal

ANEXO

ANEXO A – Ficha de consentimento do Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (UNIDERP)



UNIVERSIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO DO ESTADO E
DA REGIÃO DO PANTANAL - UNIDERP

PROPP - Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Ficha para avaliação de projeto (*) Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

REF.: 119/07

Núcleo de pesquisa:

Saúde e Qualidade de Vida

Título do projeto:

Prevalência de diabetes Mellitus e intolerância à glicose na população urbana do município de Campo Grande (MS) na faixa etária de 30 a 69 anos

Linha de pesquisa:

Saúde e Qualidade de Vida

Coordenador do projeto

Prof. Walter Rodrigues Junior

Duração do projeto:

Início: Abril 2007

Término:

Março 2008

PARECER DO COMITÊ

Classificar cada item como suficiente ou insuficiente	Não se aplica	Sim	Não
1. Consentimento livre e informado	()	()	()
2. Garantia do anonimato	()	()	()
3. Informação dos objetivos da pesquisa	()	()	()
4. Garantia do uso autorizado do material coletado para pesquisa e estudo correlatos	()	()	()
5. Observância das normas de biossegurança	()	()	()
6. Destino dos resultados finais da pesquisa	()	()	()
7. Explicitação dos riscos e benefícios individuais e coletivos	()	()	()

Parecer:

() Aprovado (x) Aprovado com ressalvas () Pendente () Não Aprovado () Não se aplica

O presente projeto versa sobre o amplo conhecimento da epidemiologia da Diabetes Mellitus em Campo Grande – MS, em pesquisa cujo modelo foi apoiado pelo Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Diabetes em outras 9 capitais brasileiras; é um estudo multicêntrico. Traz consistente revisão bibliográfica, bem como referências atualizadas. A amostra da população de 30 a 69 anos será estratificada por sexo, faixas etárias com intervalos de 4 anos e local de residência pela divisão política da cidade (sete regiões), sorteando-se setores censitários e depois domicílios.

Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos. Não há menção sobre encaminhamento para tratamento dos casos detectados. O Laboratório Roche doará 20 aparelhos glicosímetros e labmed 200 frascos de glicose para curva glicêmica.

Projeto aprovado com a ressalva de no TCLE mencionar o nome do pesquisador e o número do telefone, e fazer do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a carta convite, somente um instrumento.

Assinatura(s) da comissão:

Data: 18 de setembro de 2007.

(*) Confidencial à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Paulo de Tarso Coelho Jardim

Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
CEP - UNIDERP

Walter Rodrigues Jr
20/09/2007