

M [CM 297]

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

**DIABÉTES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE,
HIPERTENSÃO, OBESIDADE, DISLIPIDEMIA.
ANÁLISE DE PARTE DA POPULAÇÃO DIABÉTICA
DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - UFSC.**

LICIANE TEREZINHA HORN

FLORIANÓPOLIS, DEZEMBRO DE 1993

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**DIABÉTES MELLITUS NÃO INSULINO-DEPENDENTE,
HIPERTENSÃO, OBESIDADE, DISLIPIDEMIA.
ANÁLISE DE PARTE DA POPULAÇÃO DIABÉTICA
DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - UFSC.**

AUTORA: LICIANE TEREZINHA HORN
ACADÊMICA DA 12ª FASE
(INTERNATO) DO CURSO DE
GRADUAÇÃO EM MEDICINA DA UFSC.

ORIENTADORA: DRA. MARISA HELENA CESAR CORAL

FLORIANÓPOLIS, DEZEMBRO DE 1993.

AGRADECIMENTOS

A Dra. Marisa Helena Cesar Coral
pela participação como orientadora
deste trabalho.

Ao Dr. Ernani Santa Helena pelo
auxílio na composição Bioestatística
do trabalho.

Ao Dr. Odi José Oleiniski pelo
auxílio no levantamento bibliográfico

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUÇÃO	3
FISIOPATOLOGIA DO DMNID	6
MATERIAIS E MÉTODOS	25
RESULTADOS	29
DISCUSSÃO	36
CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

RESUMO

Este trabalho é uma revisão da literatura sobre DMNID e as patologias associadas com provável etiologia comum, dando enfoque a fisipatologia .

Foram analisados 118 prontuários de pacientes do serviço de endocrinologia do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Catarina, onde observou-se que o paciente com DMNID tem grande associação com obesidade, hipertensão e hiperlipidemia.

ABSTRACT

This study is a review of the literature on non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and its associated pathologies, which are very likely to have a common Etiology. We tried to focus specially the physiopathology. 118 files of patients of the service of endocrinology at the Hospital Universitário - UFSC were analysed, and we observed that the patients with NIDDM had great association with obesity, hypertension and dislipidemia.

INTRODUÇÃO

O conceito de heterogeneidade do diabetes significa que o diabetes mellitus (DM), mais do que uma moléstia única, constitui na verdade uma síndrome que agrupa diferentes moléstias ou condições clínicas, as quais apresentam em comum uma série de alterações metabólicas basicamente secundárias à deficiência da insulina ou a uma resistência à ação insulínica.

Esta síndrome diabética está ainda, a longo prazo, associada a um "continuum" de alterações tissulares conhecidas como complicações crônicas da moléstia (macroangiopatia, microangiopatia e neuropatia diabética) (01, 02, 03, 06, 08, 10, 12, 13, 18, 23, 24, 27, 29,)

Este conceito de heterogeneidade implica que o diabetes pode ter diferentes causas assim como diferentes mecanismos patogênicos e que as complicações crônicas podem diferir quanto à evolução e curso da história natural. Também de acordo com este conceito, o diabetes tipo I constitui uma moléstia independente do diabetes tipo II.

A classificação de diabetes proposta em 1979 pelo National Diabetes Data Group e que se difundiu universalmente é baseada na terapêutica do diabetes e o classifica em diabetes mellitus

insulino-dependente (DMID) ou DM tipo I e diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNID) ou DM tipo II.

O DMNID não parece tratar-se de uma entidade nosológica única, mas representa uma variedade heterogênea de desordens metabólicas, ou uma série de condições clínicas que apresentam em comum a presença de hiperglicemia e outras alterações metabólicas e tissulares características.

A resistência à insulina é um fenômeno comum e desempenha um papel central na patogênese e curso clínico de várias importantes doenças humanas (02, 10, 23, 29, 31).

A hipertensão essencial, assim como a obesidade e o DMNID, é um estado de insulino-resistência (10). Porém, seria incorreto pensar que a insulino-resistência e sua hiperinsulinemia compensatória pudessem explicar o desenvolvimento da hipertensão essencial em todos os indivíduos.

Existe outro mecanismo através do qual a insulina pode levar à hipertensão, que envolve a estimulação do sistema nervoso simpático, que será explicado em seguida.

Uma desordem metabólica característica é o perfil lipídico do paciente com DMNID, que inclui diminuição dos níveis de HDL colesterol e aumento do VLDL colesterol e do LDL colesterol.

Diante dos fatos acima mencionados, a dimensão desta síndrome metabólica e seus efeitos deletérios, o objetivo deste trabalho é fazer um estudo minucioso da fisiopatologia deste grupo de doenças associadas à insulino-resistência e uma análise

de parte da nossa população diabética, através de seus prontuários e observando se os pacientes com DMNID apresentam significativa associação com obesidade, hipertensão e hiperlipidemia.

FISIOPATOLOGIA DO DMNID

Diante do conceito de heterogeneidade do diabetes mellitus, sabemos que os avanços recentes têm estabelecido que o diabetes tipo I é consequência de uma destruição lenta e progressiva das células Beta do pâncreas devido à presença de anticorpos anti-ilhota, tratando-se portanto de uma doença auto-imune. Em fase avançada da doença existe uma deficiência total de insulina, o que torna o indivíduo dependente de insulina exôgena no sentido de sobrevivência.

Existe também uma associação deste tipo de diabetes com certos antígenos do sistema HLA (human leucocyte antigens). De tal sorte que o diabetes tipo I apresenta, sem dúvida, características bastante peculiares constituindo uma entidade nosológica bem definida. Aparece mais em crianças, adolescentes e adultos jovens, e pode excepcionalmente estar associado a outras deficiências hormonais de caráter auto-imune (poliendocrinopatias).

Já o diabetes tipo II não apresenta associação com antígenos do sistema HLA, não tem caráter auto-imune, aparece em indivíduos de faixa etária mais avançada, em geral após os 45

anos de idade, e de maneira geral os pacientes não dependem da insulina exôgena para sobrevivência (28). O diabetes tipo II constitui a grande maioria dos pacientes portadores de diabetes.

A hipótese do caráter auto-imune do DM tipo I, tem sido tão amplamente comprovada que, associada ao desenvolvimento mais recente de técnicas simples e adequadas para detecção de anticorpos anti-ilhotas, tem levado à proposição de classificar o DM baseado mais na etiologia do que na terapêutica. O tipo I seria chamado diabetes imuno-dependente e o tipo II, diabetes mellitus não imuno-dependente.

De acordo com estes novos conceitos, e o apresentado na introdução o DM tipo II englobaria um amplo grupo de condições clínicas que apresentam em comum a presença de hiperglicemia e a ausência de fenômenos de auto-imunidade.

Tem sido debatido se a lesão primária do DMNID seria consequência de uma insuficiência de células Beta ou devida à presença de resistência insulínica. Na verdade, ambas as hipóteses estão certas. Existe a possibilidade de vários defeitos causarem diabetes na dependência de fatores genéticos, ambientais, étnicos, dietéticos e outros.

Para avaliar a relevância clínica da assim chamada síndrome da resistência à insulina, é necessário lembrar o fato de que nossa compreensão do termo "insulino-resistência" passou por uma mudança dramática durante os últimos anos (26).

Desde a primeira alusão a um possível defeito na ação da insulina como desencadeante de doenças humanas em 1936 por Himsworth, várias outras denominações e definições foram apresentadas na tentativa de elucidar-se a etiologia dessa síndrome multifatorial e poligênica (26). A síndrome metabólica é uma síndrome clínica clássica caracterizada por um conjunto de fatores de risco vasculares ocorrendo simultaneamente (02, 08, 16, 24, 26). No entanto esta constelação aterogênica e as múltiplas relações entre fatores individuais eram quase que totalmente ignorados. Isto mudou ao final da década de 80, quando Reaven denominou a síndrome com base em novos achados sobre a insulino-resistência seletiva como Síndrome X, sugerindo que os fatores individuais partilhavam uma etiologia comum (03, 08, 10, 23, 24, 26). Ele e outros apresentaram evidências de que a resistência à insulina no músculo esquelético em repouso pós-prandial poderia ser a base patofisiológica de uma série de variações relacionadas e, em combinação com a hiperinsulinemia resultante, poderia estar envolvida na etiologia e história natural de três grandes doenças não comunicantes: DMNID, Hipertensão e DAC. (01, 03, 08, 10, 11, 13, 18, 21, 23, 26, 29). Estas variáveis incluem resistência à captação da glicose estimulada pela insulina, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento do triglicerídeo, colesterol VLDL, diminuição do colesterol HDL e hipertensão (01, 03, 08, 10, 11, 13, 23, 26, 29).

Há ainda evidências suficientes para incluir obesidade central como parte desta síndrome (02, 06, 08, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 21, 23, 26, 29, 31,34) Rett e colaboradores citam ainda a hiperuricemia como uma característica (26).

Resumindo, a insulino-resistência parece ser o determinante primário desse complexo crônico de doenças, enquanto que as outras características são secundárias (10, 23, 24, 26, 31). Reaven postula que parte-se do pressuposto que é a maneira através da qual o indivíduo responde à insulino-resistência, independente de sua causa, que determina o grau de deterioração da tolerância à glicose. Em outras palavras é necessário a insulino-resistência para que se desenvolva o DMNID, mas a insulino-resistência por si só, não é suficiente para produzir toda a síndrome (10, 24).

DMNID, obesidade, hipertensão e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estão relacionadas em parte quanto ao defeito herdado que é de natureza incerta, mas a ocorrência de disfunção da célula beta pancreática num estágio inicial na evolução do diabetes, em parentes de 1º grau de indivíduos diabéticos sugere que a disfunção da célula beta possa ter causas genéticas. O estabelecimento tardio de uma doença herdada levanta a possibilidade de que um defeito cumulativo esteja envolvido e o desenvolvimento de amiloide intrailhota fornece um mecanismo possível. É possível que em um indivíduo " pré-diabético" suscetível, o aumento na secreção de insulina necessário

para compensar a insulino-resistência da obesidade e a resultante sobrecarga de trabalho da célula Beta, de certa forma leve a ilhota à exaustão (02, 06, 08, 31, 32).

Nas células Beta o peptídeo precursor de amilóide, polipeptídeo amilóide da ilhota (IAPP) é co-secretado com a insulina. O aumento na secreção de insulina é inevitável acompanhado por um aumento na secreção do IAPP. Esta produção aumentada de IAPP pode levar o amilóide a se depositar nas células Beta ou nas ilhotas em indivíduos suscetíveis. Assim, pode-se postular que o aumento na secreção de insulina da obesidade poderia levar à um aumento na formação de amilóide com conseqüente aumento na disfunção da célula beta (31). Além de tudo a própria hiperglicemia tem um efeito deletério sobre a liberação de insulina, assim chamada toxicidade da glicose (32).

A obesidade por si só é um estado de insulino-resistência (02, 05, 06, 08, 10, 13, 16, 23, 31, 33).

A fisiopatologia da obesidade permanece obscura. Dentre os fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade estão: aumento da ingesta calórica, lesão hipotalâmica, utilização anormal da energia, defeito da termogênese, hiperplasia do tecido adiposo, defeito na lipólise, inervação autonômica anormal e fatores genéticos (10, 18).

Vague chamou a atenção, aproximadamente 40 anos atrás, para o fato de que quando a gordura está depositada predominantemente no segmento superior, incluindo abdome e dorso, o risco

de desenvolver hipertensão, hiperlipidemia, colelitíase e DMNID é maior (31).

Este padrão andróide de distribuição da gordura tem sido citado como sendo um determinante tão importante quanto o grau de adiposidade total do indivíduo para o desenvolvimento de DMNID (01, 06, 08, 12, 31).

A obesidade não é necessariamente tão importante em indivíduos do sexo masculino, possivelmente devido à insulino-resistência adicional associada com seus elevados níveis de androgênio (06, 31).

A adiposidade central pode ser secundária a distúrbios endócrinos específicos. A obesidade central da síndrome de Cushing é bem conhecida e é possível que a obesidade central associada à elevada ingestão de etanol possa, em parte ser devida a um aumento na secreção de cortisol (31).

Embora estudos recentes não tenham comprovado a hipótese de um efeito independente do consumo de álcool no desenvolvimento do DMNID, há evidências concretas de que o consumo de álcool esteja relacionado a outros parâmetros metabólicos associados à DCVA e DMNID, tais como elevação da pressão arterial, triglicerídeos, ácido úrico e diminuição do HDL colesterol (16).

Vários mecanismos tem sido apontados como possíveis causadores na insulino-resistência do obeso, e indivíduos distintos podem ter fisiopatologias diferentes. No entanto, uma grande

contribuição parte do excesso de disponibilidade de ácidos graxos livres (FFA) secundário ao acúmulo de gordura seja no tecido adiposo ou no músculo. Os ácidos graxos livres são os combustíveis de escolha dos músculos, e 30 anos atrás Randle postulou que a disponibilidade de FFA e seu metabólito Acetil CoA em células musculares previne sua utilização de glicose. Além disso o excesso de FFA liberado da gordura intra-abdominal diretamente para a veia porta aumenta a gliconeogênese e a liberação de glicose do fígado (06, 24, 31).

A insulino-resistência da obesidade é caracterizada por vários defeitos, incluindo defeito na utilização da glicose tanto pela via oxidativa quanto não oxidativa no músculo, defeito na lipogênese das células adiposas e defeito na atividade da lipase. É difícil saber se tais defeitos são secundários ao excesso de FFA disponíveis, a desregulação dos receptores insulínicos ou aos níveis cronicamente elevados de glicose (06, 10, 16, 24, 31)

O mecanismo detalhado pelo qual a ligação da insulina a seu receptor resulta nas várias ações biológicas da insulina é ainda desconhecido. Estudos de receptores de insulina de células circulantes de pacientes com extrema resistência à insulina tem revelado dissociação na ligação (sub-unidade alfa) e a proteinoquinase (sub-unidades). O desenvolvimento de uma substância estável que se ligue especificamente à insulina nos receptores (¹²³I - tirosina - (AK) - insulina) e seu uso para

investigações in vivo em pacientes com DM pode fornecer novos meios diagnósticos in vivo, uma vez que a quantificação da captação, e com isso a concentração dos receptores in vivo tenham sido determinados (33).

Novas evidências tem apontado para uma base metabólica da obesidade. Um defeito termogênico tem mostrado desempenhar um papel em animais modelos de obesidade, e poderia representar um mecanismo de economia de energia o qual contribuiria para o desenvolvimento da obesidade humana (14).

Ainda em relação à síndrome obesidade/diabetes, tem sido aventado um defeito hipotalâmico primário porque as características cardinais de hiperfagia, obesidade, redução do gasto energético, aumento da secreção de insulina e hiperglicemia podem ser produzidas através de lesão ou estimulação de partes específicas do hipotálamo (21, 34).

Recentemente tem havido muito interesse na possibilidade de neurotransmissores peptidérgicos hipotalâmicos serem os mediadores dessas anormalidades. A neurotensina é um potente agente anorético de ação central. Atua predominantemente no núcleo paraventricular no hipotálamo central, onde convergem muitos sistemas neurais reguladores do apetite. A neurotensina quando injetada no terceiro ventrículo em animais de laboratório, tem ainda um efeito termogênico moderado aparentemente através da ativação do tecido adiposo marron, um efeito que é mediado principalmente pela descarga simpática do núcleo ven-

tromedial hipotalâmico (NVH). Concentrações reduzidas de neurotensina poderiam refletir na redução da atividade neuro-tensinérgica hipotalâmica, o que contribuiria tanto para a hiperfagia quanto para a diminuição do gasto energético, que são duas anormalidades que levam a obesidade (34).

Estudos clínicos e experimentais sugerem que a supernutrição pós-natal precoce, que está principalmente associada ao hiperinsulinismo neonatal, poderia representar um importante fator de risco para o desenvolvimento de obesidade, DM e DCVA na vida adulta. tal fato dar-se-ia devido ao hiperinsulinismo levar à permanente hipoplasia/hipotrofia do núcleo-ventro medial hipotalâmico glucorregulador. Há ainda a interação direta entre NVH e a área lateral hipotalâmica. O NVH inibe a secreção de insulina basal (21, 34). Se há hipoatividade do NVH, há hiperinsulinemia resultante; com todas as suas conseqüências podendo surgir ao longo da vida adulta, com a persistência da mesma.

Além de todos os fatores acima mencionados, a observação de que a síndrome X está associada com circunferência cefálica pequena bem como baixo peso ao nascer sugere que as influências que promovem a síndrome X possam agir já no início da gestação. Pouco se sabe sobre tais influências, embora suspeita-se de que a nutrição seja um fator importante. Também desconhece-se a causa da desordem, seja ela promovida por uma modificação na expressão dos gens, números de células ou estrutura orgânica. Elas produzem, porém marcada redução no crescimento fetal e in-

fantil. Uma característica consistente dos estudos que tem ligado crescimento fetal e infantil à doença cardiovascular e diabetes no adulto é que as relações entre crescimento inicial e doenças na idade adulta são contínuas. O risco de síndrome X cai progressivamente comparado com os mais altos índices de peso ao nascer. As influências que promovem a síndrome X tem de agir portanto através de toda a faixa de crescimento fetal. Com base em tais aspectos, Barker e colaboradores (03) sugerem que a síndrome X deveria ser re-nominada "The small-baby syndrome".

Quanto à relação entre obesidade, DMNID e hipertensão, Ferrannini, através de um estudo quantitativo da captação da glicose em indivíduos jovens com peso normal e hipertensão essencial, concluiu que a hipertensão essencial, como a obesidade e o DMNID, é um estado de insulino-resistência (10). Na maioria dos indivíduos com hipertensão essencial estão presentes insulino-resistência e hiperinsulinemia, e é plausível sugerir que essas anormalidades metabólicas possam contribuir para a patogênese da hipertensão (08, 10, 23, 24).

Uma explicação potencial para a ligação entre insulino-resistência e hipertensão é que a insulino-resistência por si é responsável pelo desenvolvimento da hipertensão por algum mecanismo não identificado. Há vários mecanismos potenciais através dos quais os elevados níveis de insulina plasmática poderiam levar à hipertensão.

Há muito se sabe que o Na^+ corporal está elevado nos indivíduos obesos hipertensos. Além disso a perda de peso relaciona-se com natriurese, diminuição da pressão arterial e diminuição dos níveis plasmáticos de insulina estimulada pelo jejum alimentação (08, 10, 23, 24). Inversamente a ingestão aguda de carboidratos está associada à hiperinsulinemia e retenção de Na^+ similarmente, a realimentação do edema associada à antinatriurese demonstra relacionar-se a hiperinsulinemia. Todas essas observações apontam para um importante papel da insulina na reabsorção de Na^+ e água pelos rins. Para que a hiperinsulinemia compensatoria possa induzir a retenção renal de Na^+ com consequente expansão do volume de líquido extracelular e finalmente hipertensão, é necessário que os rins de indivíduos obesos, diabéticos e hipertensos mantenham sensibilidade normal ao efeito antinatriurético da insulina, muito embora exista resistência severa quanto ao metabolismo de hidratos de carbono. O efeito da insulina na excreção renal de Na^+ no DMNID e hipertensão merece investigações mais detalhadas (03, 08, 10, 23, 24).

Um segundo mecanismo através do qual a insulina pode levar à hipertensão envolve a estimulação do sistema nervoso simpático (SNS). O SNS pode influenciar a pressão arterial através do aumento do débito cardíaco, aumento da contratilidade e frequência cardíaca, aumento de volume do sangue no sistema cardiopulmonar (constricção das grandes veias, vasoconstricção

dos vasos resistentes) e através da melhora da reabsorção de Na⁺ por estimulação direta de sua reabsorção no túbulo renal, vaso constricção renal e estimulação na secreção de renina com consequente expansão do volume de líquido do extracelular. Além disso sabe-se que a epinefrina é um potente antagonista da insulina. Ela inibe a captação da glicose pelo músculo e bloqueia a ação supressora da insulina na produção de glicose hepática. Ambos esses defeitos são característicos da obesidade e do DMNID.

Se a resistência à insulina representa o defeito metabólico primário, seja ele herdado como no diabetes mellitus NID e hipertensão, ou adquirido como nos casos de obesidade e idade avançada, a célula pancreática responde a esse defeito aumentando a sua secreção de insulina. A hiperinsulinemia resultante tem dois efeitos importantes: 1º a insulina aumenta diretamente a reabsorção renal de sódio, levando à expansão do volume de líquido do extracelular e hipertensão. 2º a insulina ativa o SNS e este por sua vez causa hipertensão através de vários mecanismos. De particular importância, a ativação do SNS pode induzir ou piorar a insulino-resistência preexistente, fechando uma alça de feed-back que garante a perpetuação tanto da insulino-resistência quanto da hipertensão arterial. Não podemos pretender que a anormalidade metabólica primária a qual desencadeia a sequência de eventos acima detalhados é a resistência à insulina, pois é possível que o distúrbio básico seja primá-

rio do SNS. Este por sua vez, poderia levar a hipertensão e secundariamente à insulino-resistência (08, 10, 18, 23)

Os defeitos metabólicos celulares básicos responsáveis pela insulino-resistência nos indivíduos com DMNID, obesidade, idade avançada e hipertensão permanecem desconhecidos. Entretanto, evidências consideráveis sugerem que um defeito no transporte da glicose por si ou na ligação do receptor de insulina como sistema de transporte da glicose seria o responsável pela ação deficiente da insulina (23, 34), embora várias publicações impliquem uma anormalidade primária na síntese do glicogênio no DMNID.

Como já foi discutido anteriormente, um defeito primário na ação da insulina é contra balanceado pelo aumento na secreção da mesma. A hiperinsulinemia resultante aumenta a troca de Na^+-H^+ , partindo-se do pressuposto que essa bomba mantém sensibilidade normal à insulina. O acúmulo intracelular de Na^+ e Ca^{++} aumentaria a sensibilidade da musculatura lisa dos vasos dos efeitos pressores da norepinefrina, angiotensina e sobrecarga de NaCl . O aumento da troca Na^+-H^+ leva também a um aumento do pH celular. A alcalose intracelular é um estimulante da síntese proteica e proliferação celular e eventualmente poderia levar a hipertrofia característica das paredes resistentes dos vasos que é observada na hipertensão estabelecida. A alcalose intracelular ainda aumenta diretamente a contratilidade do músculo liso. Consistentemente com esses dados, tem sido

demonstrado aumento do pH intracelular dos leucócitos e atividade aumentada da troca Na^+-H^+ em pacientes com hipertensão essencial. Além de tudo, as trocas Na^+-H^+ tem sido implicadas como um sinal transmembrana para vários fatores de crescimento sabidamente estimulados pela insulina (02, 03, 08, 10, 18, 23, 24).

A sequência de eventos discutidos acima inicia com um único defeito celular primário que é a insulino-resistência. Neste esquema a troca de Na^+-H^+ pode ser vista como um espectador inocente manipulado pela hiperinsulinemia. Inversamente poder-se-ia postular que a cascata metabólica inicia com um defeito genético primário no próton permutador do Na^+ . Por último, essas duas sequências patogênicas não são mutuamente exclusivas. Poderíamos postular que a atividade excessiva da bomba Na^+-H^+ é um traço herdado mas que isolado não seria suficiente para causar hipertensão. Somente indivíduos com insulino-resistência e hiperinsulinemia secundária manifestariam a expressão fenotípica (hipertensão) do permutante Na^+-H^+ (10, 23).

A insulina atuando direta ou indiretamente através da estimulação de fatores de crescimento, tal como fator de crescimento insulina-like (IGF-I) também pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão por causar hipertrofia da parede vascular com estreitamento do lúmen dos vasos resistentes envolvidos na regulação da pressão arterial sistêmica. Os componentes da hipertrofia vascular incluem aumento do tamanho e do número de miócitos e na quantidade de proteína contrátil, DNA,

colágeno, os quais podem aumentar com a ação da insulina e do IGF-I. Compatível com tal fato, foram identificados receptores para IGF-I e insulina nos vasos sanguíneos (10, 23).

Quanto aos níveis de lípidos, que também é uma característica para o paciente com síndrome X, que apresenta diminuição do HDL colesterol e aumento do LDL colesterol, que são fatores de risco bem estabelecidos para doença arterial coronariana (DAC), tanto em indivíduos com DMNID como em pacientes não diabéticos. Embora menos comumente avaliado, há evidências de que níveis elevados de VLDL também é fator de risco para DAC em não obesos e em pacientes portadores de DMNID. De acordo com conceitos atuais, o LDL é sintetizado a partir de VLDL hepático pela eliminação progressiva de lipídios e apolipoproteínas (apo AI e apo A II) e acúmulo de apo C e apo E. Lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) representam um fator intermediário, que é formado durante a conversão de VLDL em LDL, e essas partículas de IDL são particularmente aterogênicas. A partir dessas interconversões, pode ser antecipado que fatores que aumentam a síntese de VLDL também aumentarão a formação de IDL e LDL, predispondo a aceleração da aterogênese (01, 08, 10, 13, 23, 29).

Há muita evidência sugerindo que a insulino-resistência, através da hiperinsulinemia, aumenta a síntese de VLDL hepático e contribui assim para os elevados níveis de triglicerídios plasmáticos observados em indivíduos saudáveis com peso nor-

mal, indivíduos obesos não diabéticos e indivíduos com DMNID. A resistência a ação da insulina na lipase da lipoproteína também contribui para a hipertrigliceridemia em algumas pessoas obesas e diabéticas.

A concentração reduzida do HDL colesterol é fator de risco inegável para DAC em indivíduos não diabéticos ou diabéticos. Muitos estudos epidemiológicos demonstraram uma correlação inversa entre a insulina plasmática e concentrações de HDL em indivíduos saudáveis. Uma relação similar inversa foi demonstrada também em pacientes obesos e pacientes com DMNID. Embora os mecanismos celulares precisos através dos quais a insulina regula o metabolismo do HDL permanecem indefinidos, fica claro que a hiperinsulinemia está associada com a diminuição dos níveis de HDL colesterol e portanto a um aumento no risco de DAC.

Embora a hiperinsulinemia seja o denominador comum final responsável pelo perfil lipídico plasmático anormal, é importante reconhecer que a inulino-resistência representa o defeito metabólico de base.

Epidemiologistas interessados na aterosclerose há muito reconhecem que a insulina é um fator de risco para o desenvolvimento de DAC e que o efeito é independente da pressão arterial e dos níveis do lipídio plasmático. A placa aterosclerótica caracteriza-se por quantidades excessivas de lipídio e colágeno, macrófagos e proliferação de células musculares lisas. Todos esses constituintes são afetados pela concentração de in-

ulina plasmática. O aumento da atividade dos receptores LDL e o aumento da síntese de colesterol e triglicerídeos tem sido demonstrado em células musculares lisas das artérias, fibroblastos e células mononucleares tanto in vitro como in vivo após a adição de insulina. O efeito da insulina no aumento da síntese de lipídios pelas células musculares lisas vasculares provavelmente resulta de sua ação estimuladora das enzimas lipogênicas glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (31, 32), enzima málica, e 3-hidroxiacil-CoA-desidrogenase. Além de favorecer o desenvolvimento da placa aterosclerótica, a hiperinsulinemia inibe a reabsorção das placas já formadas. O colágeno é um componente integral da lesão aterosclerótica, e a síntese do mesmo é estimulada pela insulina e IGF-I.

Um dos grandes paradoxos na medicina é a inabilidade da terapia anti-hipertensiva eficaz no combate à elevada incidência de pacientes hipertensos. A normalização da pressão arterial nestes pacientes reduz a incidência de acidentes vasculares encefálicos e insuficiência renal (devendo-se considerar inclusive a administração contínua de agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina em paciente com microalbuminúria, independente de sua pressão arterial, de acordo com Ravid que demonstrou que a instituição de tais drogas nos estágios iniciais da nefropatia diabética, resulta em estabilização por longo período dos níveis de creatinina e do grau de perda urinária de albumina, efeitos estes provavelmente independentes da

ação anti-hipertensiva dos inibidores da ECA) (22). A terapia anti-hipertensiva pode ainda reduzir a incidência de ICC ou aceleração da hipertensão, mas nunca demonstrou prevenir a DAC. Este paradoxo pode ser explicado pela ineficácia da terapêutica anti-hipertensiva em reverter o problema metabólico de base a insulino-resistência com sua conseqüente hiperinsulinemia. De fato, a maioria dos métodos anti-hipertensivos exacerba a insulino-resistência e hiperinsulinemia, promovendo um perfil lipídico plasmático ainda mais aterogênico que acaba por aumentar os riscos de DAC (10, 23, 24)

O conceito de síndrome metabólica cardiovascular como um conjunto de fatores de riscos não comunicantes com etiologia possivelmente comum tem implicação no manuseio e prevenção da doença isolada. Uma abordagem seguindo um estilo de vida integrado na prevenção incluindo todos os fatores de risco, ou ao menos os possíveis, seria mais eficaz do que o tratamento de cada doença separadamente. Como já discutido anteriormente, o conceito de insulino-resistência fornece uma base forte para o tratamento e programas de prevenção do DMNID e aterosclerose. Com relação à medidas não farmacológicas, um estilo de vida e nutrição saudáveis embora de difícil implementação. Redução de peso nos obesos, aumento da atividade física e redução no consumo de álcool e fumo são instrumentos essenciais na melhora da sensibilidade à insulina (08, 11, 16, 17, 20, 26, 29, 30).

Quanto ao tratamento antidiabético, a metformina tem sido bem tolerada por todos os diabéticos e, associação com a insulina em obesos tratados com insulina e pobremente controlados pode representar uma estratégia eficaz na obtenção de melhores controles glicêmicos em certos fatores de risco metabólicos associados com elevada incidência de DCVA no DM (07, 13)

Não há evidência de influência substancial do uso de contraceptivos orais como fatores de risco para o desenvolvimento de DMNID (27), muito embora esteja estabelecida sua relação com aumento da incidência de DCVA, principalmente em mulheres fumantes e com história familiar positiva.

Estudos recentes tentam revisar evidências que sugiram que a insulino-resistência e o grau ao qual o pâncreas endócrino reage a este defeito desempenhem importantes papéis na patogênese e curso clínico do DMNID, hipertensão, dislipidemia e DCVA. Parece que o defeito na ação da insulina é a anormalidade básica na predisposição dos pacientes para desenvolver DMNID. A tolerância normal à glicose pode ser mantida se os indivíduos mantiverem um estado de hiperinsulinemia crônica. Infelizmente, isto representa uma vitória maléfica, com consequências prováveis como aumento da pressão arterial, dislipidemia e DCVA.

Dadas as considerações, parece razoável sugerir que as várias facetas da Síndrome X estejam envolvidas num grau substancial na causa e curso das principais doenças da civilização.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos uma pesquisa de campo, sendo que foi um estudo limitado a pacientes do hospital Univeristário de Florianópolis, população esta já com diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

Desta população de DM, foram selecionados aleatoriamente 600 prontuários. Nesta amostra entram prontuários de 1985 à 1993. E sobre o prontuário destes pacientes foi aplicado o seguinte protocolo: Na primeira consulta; idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal e a primeira aferição da pressão arterial (PA). No retorno do paciente foi analisado colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum e 2ª aferição da PA Na Terceira visita ao consultório, nova aferição da PA.

Na amostra dos 600 prontuários, apenas 118 foram estudados, o que corresponde à 19,66% e são de pacientes que frequentam ou frequentavam o serviço ambulatorial de endocrinologia, no período de 1985 a 1993.

Estes pacientes portadores de DMNID, ao comparecerem ao ambulatório, alguns já tinham conhecimento do diagnóstico, outros foram encaminhados devido a uma hiperglicemia anterior ou

aos sintomas de diabétes, mas, nenhum destes pacientes estava fazendo um controle adequado do DM.

Os outros 482 prontuários que faziam parte da amostra tiveram que ser desprezados por apresentarem o prontuário incompleto em um ou mais quesitos do protocolo, ou por serem portadores de diabetes mellitus insulino dependente ou por não terem o diagnóstico de DM comprovado dentro dos critérios da O.M.S.

Não descrevemos no trabalho qual é a distribuição da gordura corporal destes pacientes pois em mais de 95% dos 118 prontuários não havia a menor descrição sobre o tipo de obesidade.

Para determinar hipertensão arterial, usamos os valores postulados pela associação americana de cardiologia, que classifica em:

- Hipertensão arterial leve se PA diastólica 90 - 104 mm hg
- Hipertensão arterial moderada se PA distólica 105-114 mm hg
- Hipertensão grave PA diastólica > 115 mm hg
- Hipertensão arterial sistólica quando PA sistólica > 160 mm hg e PA diastólica < 90 mm hg.

Usamos os valores de três aferições, em dias diferentes.

No que diz respeito as dosagens da glicemia, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol e triglicerídeos. Estes exames são realizados no laboratório do Hospital Universitário pelo Serviço de Bioquímica, que usa os seguintes métodos:

Triglicerídeos determinado pelo método cinético. Consideramos um valor elevado quando este for acima de 150 mg%.

Colesterol Total e HDL são determinados pelo teste enzimático colorimétrico. Consideramos valor normal para o colesterol total quando for até 200 mg/dl, acima disto é hipercolesterolemia, HDL colesterol os valores normais são de 30-70mg/dl para os homens e de 35-85 mg/dl para as mulheres.

LDL Colesterol é encontrado através da fórmula:

$LDL = \text{colesterol total} - HDL + \frac{(\text{triglicerídeos})}{5}$ e é considerado normal quando for até 150 mg/dl

Glicose é determinada pelo teste enzimático colorimétrico (oxidase)

Para nos certificar se o paciente era mesmo portador de D.M. usamos os mesmos critérios da organização mundial de Saúde, que diagnostica diabetes mellitus no adulto se:

- a) Houver uma elevação da glicose plasmática pós-prandial > 200 mg/dl e clássicos sintomas de diabetes incluindo polidipsia, polifagia e perda de peso ou;
- b) Glicemia plasmática de jejum > 140 mg/dl em duas ocasiões

Quanto aos dados antropométricos, estes são verificados pelo Serviço de Nutrição e colocamos que no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário temos como IMC ideal o de 22 para o sexo masculino e 21 para o sexo feminino, sendo que acima disto é considerado obeso.

RESULTADOS

Dos 118 pacientes estudados no que diz respeito ao sexo, 83 pacientes são do sexo feminino que corresponde a 70,3% e 35 pacientes do sexo masculino o que perfaz 29,7%.

Quanto a idade tivemos uma média de 58.53 anos para as mulheres e de 59.54 anos para os homens.

A estatura média dos 118 pacientes é de 156 cm.

Na variável obesidade que é vista pelo IMC o menor IMC é de 20,0 e o maior é de 52,74, a média do IMC no sexo feminino foi de 29,921 e no sexo masculino foi de 27,989, sendo que apenas 5 pacientes não são obesos, diante do IMC considerado ideal que é de 21 para mulheres e 22 para os homens.

A respeito dos lípidos e da glicose:

	Colest.Total	LDL Colest.	HDL Colest.	Triglicerídios	Glicose
Média					
dos 118	211.02	161.65	39.75	155.38	203.94
Desvio					
Padrão	49.84	49.91	10.21	62.30	71.18

Tabela 1. - Média dos níveis lipídicos e da glicemia dos 118 pacientes e o respectivo desvio padrão.

Quando analisamos os níveis de pressão arterial (PA):

PA	Nº PACIENTES	PERCENT.
1	29	24,6%
2	48	40,7%
3	24	20,3%
4	4	3,4%
5	13	11,0%
Total	118	100%

Tabela 2. - Distribuição dos pacientes segundo a classificação da P.A.

Legenda

- 1 - PA normal
- 2 - Hipertensão leve PA diastólica
- 3 - Hipertensão moderada PA diastólica
- 4 - Hipertensão grave PA diastólica
- 5 - Hipertensão arterial sistólica

Ao relacionar obesidade e hipertensão (vide Tabela 3) não obtivemos nada conclusivo, pois a grande maioria, 113 dos 118 pacientes são obesos.

Pressão Arterial

Padrão corporal	1	2	3	4	5	Total
Obesos	28	46	23	4	12	113
Não Obesos	1	2	1	0	1	5
Total	29	48	24	4	13	118

Tabela 3. - relação do Padrão corporal segundo IMC com P.A.

Legenda: Ver legenda da Tabela 2.

O mesmo acontece quando relacionamos hiperlipidemia e obesidade, vide tabela 4 ou também hiperlipidemia e PA (vide tabela 5), pois a hiperlipidemia apresenta-se em 102 dos 118 pacientes.

Hiperlipidemia	Obesos	Não Obesos	Total
Presente	97	5	102
Ausente	16	0	16
Total	113	5	118

Tabela 4. - relação dos níveis lipídicos com padrão corporal

Hiperlipidemia	Hipertensos	Normotensos	Total
Presente	78	24	102
Ausente	11	5	16
Total	89	29	118

Tabela 5. - relação dos níveis lipídicos com P.A.

No computo geral:

	Obesos	Hipertenso	Normotensos	Hipilipidemia	DMNID
Frequencia	113	89	29	102	118
Percentual	95,76%	75,4%	24,6%	86,44	100%

Tabela 6. - Número Absoluto e relativo de pacientes com obesidade, hipertensão, PA normal, hiperlipidemia e DMNID.

Dos 118 pacientes cujos prontuários foram analisados observou-se que 113 pacientes (95,76%) apresentam obesidade. 89 (75,4%) apresentam hipertensão enquanto 29 (24,6%) são normotensos. A hiperlipidemia está presente em 102 (86,44%) e o DMNID em todos os pacientes

DISCUSSÃO

Obesidade, DMNID, hipertensão e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) são desordens metabólicas comuns que aflingem a maioria dos indivíduos que vivem em sociedades ocidentais (10, 16, 17, 18, 27, 29). Além do mais, todos estas desordens médicas comuns ocorrem com incidência crescente com o processo do envelhecimento da população (02, 10, 16).

Aos 70 anos de idade a incidência chega a atingir proporções epidêmicas, com aproximadamente metade de tais indivíduos apresentando evidência de DCVA e 45-50% sendo obesos e hipertensos. A incidência de DMNID é menor (aproximadamente 10-12%), embora em algumas populações seria muito mais elevada. Devido ao fato de obesidade, DMNID, hipertensão, DCVA e dislipidemia ocorrerem em larga escala, não é de surpreender que um mesmo indivíduo, especialmente se tiver acima de 60 anos, possa manifestar dois ou mais desses problemas, existe evidência de que a ocorrência comum de todos estes num mesmo indivíduo é mais do que simples acaso e está relacionado em parte com um gem ou conjunto de gens para resistência à insulina (02, 08, 10, 31).

Na análise dos 118 pacientes, quando fizemos a associação de três entidades da sindriome X, ou seja associar DMNID a obe-

sidade e hipertensão e ou DMNID a obesidade e hiperlipidemia e ou DMNID a hipertensão e hiperlipidemia, obtivemos um grupo de 112 pacientes com pelo menos três entidades comuns. Sendo que a média da faixa etária foi de 58.53 anos para as mulheres e 59.54 para os homens.

Dentro da literatura encontra-se uma hipótese que é aceitação quase unanime quando comentada, que a obesidade por si só é um estado de insulino-resistência, e mais que a resistência a insulina combinada com hiperinsulinemia seriam a base fisiológica no desenvolvimento de DMNID, hipertensão, DCVA, hiperlipidemia e obesidade. Diante desta colocação e do estudo realizado, percebe-se que vários de nossos pacientes apresentam mais de uma entidade patológica, como mencionamos anteriormente, isso leva-nos a pensar em uma etiologia comum para este grupo de doenças, porém não permite afirmar esta hipótese, porque o nosso estudo parte de uma população já diabética, onde não dosamos os níveis séricos de insulina previamente. E mesmo que tivéssemos dosado a insulina e comparado esses pacientes até o momento de desenvolverem as doenças em questão, não poderíamos afirmar que a causa principal seja a insulino-resistência pois Reaver quando fala da fisiopatologia da hipertensão já diz que a anormalidade primária possa ser no sistema nervoso simpático (SNS) e isto levaria a hipertensão e secundariamente à insulino-resistência. Então a anormalidade metabólica primária ainda é incerta, pode ser a insulino-resistência, como pode

ser um distúrbio no SNS.

Ao depararmos com obesidade, hipertensão e DCVA, tentamos relacionar obesidade e hipertensão, mas a relação não foi conclusiva porque tínhamos um percentual muito pequeno de pacientes não obesos para analisar o comportamento de seus níveis pressóricos e poder compará-los com o grupo obeso e sua respectiva PA. Mesmo aconteceu quando comparamos hiperlipidemia e hipertensão.

CONCLUSÃO

Se compararmos os achados clínicos e laboratoriais dos nossos pacientes, vemos que o perfil do paciente concorda com o tipo clínico descrito pela literatura e também não foi diferente do apresentado na literatura quanto a coexistência de várias patologias (DMNID, obesidade, hipertensão, hiperlipidemia) em um único paciente quando este atinge aproximadamente seus 60 anos de idade.

Dentro da literatura a hipótese de insulino-resistência e a hiperinsulinemia é algo muito marcante como etiologia para varias desordens metabólicas, assim sendo, os programas de prevenção do DMNID e aterosclerose merecem uma atenção especial.

Aproximadamente 50 anos passaram-se desde que Himsworth sugeriu pela primeira vez que a doença humana poderia ser secundária a um defeito na ação da insulina. Hoje parece que ele estava correto, e o ponto-de-vista por ele apresentado está bem estabelecido. O que permanece incerto é a magnitude do papel que a resistência à insulina desempenha na etiologia das doenças humanas. Contudo, com o avanço tecnológico dentro das áreas da medicina e bioquímica, em breve deve-se desenvolver novos métodos no sentido de se encontrar as respostas para tal questão (24).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01- ALLAWI, J. , JARRETT, R. J. Male-type fat distribution is associated with cardiovascular risk factors and the prevalence of cardiovascular disease in noninsulin-treated diabetics. *Journal of Diabetes Complications* 1990; 4 : 150 - 153.
- 02 - ARNER, P. , POLLARE, T. , LITHELL, H. Different aetiologies of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. *Diabetologia* 1991; 34 : 483 - 487.
- 03 - BARKER, D. J. P. , HALES, C. N. FALL, C. H. D. , OSMOND, C. , PHIPPS, K. , CLARK, P. M. S. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36 : 62 - 67.
- 04 - BEVILACQUA, F. , BENSOUSSAN, E. JANSEN, J. M. , CASTRO, F. S. *Fisiopatologia Clínica*. 4ª edição. Rio de Janeiro - RJ. Livraria Atheneu Editora. 1989, 701 p.
05. CAMPBELL, P. J. , CARLSON, M. G. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993; 42 : 405 - 410.
06. CASSANO, P. A. , ROSNER, B. , VOKONAS, P. S. , WEISS, S. T. Obesity and body-fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136 : 1474 - 1486.
- 07 - CHACHA, A. R. Diabetes Mellitus In: RAMOS, F. C. do P. J. , JALE, J. R. do. *Atualização Terapêutica* 1991, 15ª. ed. , São Paulo : Livraria Editora Artes Médicas Ltda, 1991.

- 08 - CHACRA, A. R. Diabetes e a síndrome da resistência insulínica : novos aspectos no conceito do diabetes Tipo II. Diabetes Hoje 1993; 2 : 6 - 13.
- 09 - DE FRONZO, R. A. , BARZILAT, N. , SOMONSON, D. C. Mechanism of metmorfin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. Journal of Clinical and Endocrinological Metabolism 1991; 73 : 1294 - 1301.
- 10 - DE FRONZO, R. A. , FERRANNINI, E. Insulin-resistance : a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14 : 173 - 194.
- 11 - ERIKSSON, K. F. , LINDGLRDE, F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. Diabetologia 1991; 34 - 891 - 898.
- 12 - FIMBEL, S. , FUGEAT, M. Diabete non insulinodépendant. La Revue du Praticien 1992; 42 : 2245 - 2254.
- 13 - GIUGLIANO, D. , QUATRARO, A. , CONSOLI, G. , MINEI, A. , CERIELLO, A. , DE ROSA, N. , D'ONOFRIO, F. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients : improvement in glycalmic control and reduction of metabolic risk factors. European Journal of Clinical Pharmacology 1993; 44 : 107 - 112.
- 14 - GOLAY, A. Blunted glucose-induced thermogenesis : a factor contributing to relapse of obesity. International Journal of obesity 1993; 17 : 523 - 527.
- 15 - HEDGE, G. A. , COLBY, H. D. , GOODMAN, R. L. Fisiopatologia Endócrina Clínica. Rio de Janeiro - Rj, Interlivros Edições Ltda, 1988. 380 p.
- 16 - HODGE, A. M. , DOWSE, G. K. , COLLINS, V. R. , ZIMMET, P. Z. Abnormal glucose tolerance and alcohol consumption in three populations at high risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. American Journal of Epidemiology 1993; 137 : 178 - 189.
- 17 - LATTINEN, J. H. , AHOLA, I. E. , SARKINEN, E. S. , WINBERG, R. L. , HARMAAKORPI-TIVONEN, P. A. , UUSITUPA, M. I. Impact of intensified dietary therapy on energy and nutrient intakes and fatty acid composition of serum lipids in patients with recently diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of American Dietetic Association 1993; 93 : 276 - 283.

- 18 - LEVY, J. , ZEMEL, M. B. , SOWERS Jr. Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. The American Journal of medicine 1989; 87 : 6A - 85 6A - 165.
- 19 - OLEFSKY, G. M. Diabetes mellitus cap. 218. In: WYNGAARDEN, J. B. , SMITH, L. H. jr. , BENNETI, J. C. Cecil Textbook of Medicine. Copyright W. B. Saunders Company 1992.
- 20 - PASCALE, R. W. , WING, R. R. , BLAIR, E. H. , HARVEY. J. R. GUARE, J. C. The effect of weight loss on change in waist-to-hip ratio in patients with type II diabetes. International Journal of Obesity 1992; 16 : 59 - 65.
- 21 - PLAGEMANN, A. , HEIDRICH, I. , GOTZ, F. , ROHDE, W. , DORNER, G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. Experimental and Clinical Endocrinology 1992; 99 : 154 - 158.
- 22 - RAVID, M. , SAVIN, H. , JUTRIN, I. , BENTAL, T. , KATZ, B. , LISHNER, M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive Type II diabetic patients. Annals of internal Medicine 1993; 118 : 577 - 581.
- 23 - REAVEN, G. M. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia : role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. Diabete & Metabolism 1991; 17 : 78 - 86.
- 24 - REAVEN, G. M. Role of insuline resistance in human disease. Diabetes 1988; 37 : 1595 - 1607.
- 25 - REY, L. Planejar e Redigir Trabalhos Científicos, São Paulo - SP, Edgard Blucher, 1987, 240 p.
- 26 - RETT, K. , WICKLMAYR, M. , MEHNERT, H. What is the clinical significance of insulin resistance? Journal of cardiovascular Pharmacology 1992; 20 : 522 - 526.
- 27 - RIMM, E. B. , MANSON, J. E. , STAMPFER, M. J. , COLDITZ, G. A. , WILLETT, W. C. , ROSNER, B. , HENNEKENS, C. H. , SPEIZER, F. E. Oral contraceptive use and risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. Diabetologia 1992; 35 : 967 - 972.

- 28 - ROBBINS, S. L. , COTRAN, R. S. , KUMAR, V. , Patologia Estrutural e funcional. 3ª edição, Rio de Janeiro - RJ. Editora Guanabara S.A. 1986, 1404 p.
- 29 - RUDERMAN, N. B. , SCHNEIDER, S. H. Diabetes, exercise and atherosclerosis. Diabetes Care 1992; 15 : 1787 - 1793.
- 30 - SHELGIKAR, K. M. , HOCKADAY, T. D. , YAJNIK, C. S. Central rather than generalized obesity is related to hyperlycaemia in Asian Indian Subjects. Diabetes Medicine 1991; 8 : 712 - 717.
- 31 - TURNER, R. C. The role of obesity in diabetes. International Journal of obesity 1992; 16 : 543 - 546.
- 32 - VAN HAEFTEN, T. W. Defects in insulin secretion in NIDDM : B - Cell glucose insensitivity or glucose toxicity? Netherlands Journal of Medicine 1993; 42 : 30 - 35.
- 33 - VIRGOLINI, I. , ANGELBERGER, P. , BANYAI, M. , KNOBL, P. , PANTEV, T. , NEUHOLD, N. , PRAGER, R. , SINZINGER, H. ¹²⁵I-tyrosine-(A14)-insulin: preparation and preliminary clinical studies. Wien Klin Wochenschr 1991; 21: 657 - 660.
- 34 - WILLIAMS, G. , CARDOSO, H. , LEE, Y. C. , GHATEI, M. A. , FLATT, P. R. , BAILEY, C. J. , BLOOM, S. R. Reduced hypothalamic neurotensin concentrations in the genetically obese diabetic mouse: possible relationship to obesity. Metabolism 1991; 40: 1112 - 1116.

**TCC
UFSC
CM
0297**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0297

Autor: Horn, Liciane Tere

Título: Diabetes mellitus não insulino-d



972801574

Ac. 253465

Ex.1 UFSC BSCCSM