

**Rogéria do Nascimento**  
**Laércio J. Franco**  
**Suely G.A. Gimeno**  
**Amélia T. Hirai**  
**Sandra R.G. Ferreira**  
**Grupo de Estudos de**  
**Diabetes Mellitus em**  
**Nipo-Brasileiros**

*Departamento de Medicina Preventiva e Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.*

*Recebido em 20/01/03*  
*Revisado em 05/08/03*  
*Aceito em 08/08/03*

**RESUMO**

O objetivo deste estudo é identificar os principais preditores para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), em população com alta prevalência de DM, ou seja, a nipo-brasileira. Foram avaliados 314 indivíduos de origem japonesa em Bauru, SP, com 40 ou mais anos de idade, sem miscigenação, em 1993 e 2000. Os parâmetros avaliados, obtidos em 1993, foram sexo, idade, índice de massa corpórea (IMC), circunferência da cintura e do quadril, glicemia, insulina e pró-insulina de jejum e de 2hs após sobrecarga de glicose, HOMA (função das células  $\beta$  e resistência insulínica), perfil lipídico e pressão arterial. A homeostase glicêmica, avaliada em 2000, mostrou que os indivíduos com glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída apresentavam maiores chances de progressão ao DM2 (60 e 70%, respectivamente) do que os normais (19%). As principais variáveis envolvidas nessa progressão foram IMC, circunferência da cintura (apenas mulheres), pressão arterial sistólica, glicemia de jejum e de 2h e VLDL-colesterol. Esses resultados evidenciam o potencial existente para a redução da incidência de DM2 nessa população, pois esses fatores são passíveis de intervenção apenas com mudanças no estilo de vida. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:584-592**)

**Descritores:** Nipo-brasileiros; Diabetes mellitus; Preditores; Insulina; HOMA; Homeostase glicêmica

**ABSTRACT**

**Type 2 Diabetes Mellitus: Predictive Factors in a Japanese-Brazilian Population.**

In order to identify the main predictors for the development of type 2 diabetes mellitus (DM2) in a population with high prevalence of DM – the Japanese-Brazilians –, we evaluated 314 individuals with Japanese ancestry from Bauru, SP, aged 40 years or more, without miscegenation, in 1993 and 2000. The parameters evaluated, obtained in 1993, were sex, age, body mass index (BMI), waist and hip circumferences, fasting and 2h after 75g of glucose load glycemia, insulinemia and proinsulinemia, HOMA (function of the  $\beta$  cell and insulin resistance), lipid profile and blood pressure. The glycemic homeostasis evaluated in 2000 showed that individuals with impaired fasting glycemia or impaired glucose tolerance presented a higher risk for the progression to DM2 (60 and 70%, respectively) than normals (19%). The main variables involved in the progression to DM were BMI, waist circumference (only women), systolic blood pressure, fasting and 2h glycemia, and VLDL-cholesterol. These results showed the existing potential for the reduction in the incidence of DM2 in this population, because the main risk factors can be modified by interventions in lifestyle. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:584-592**)

**Keywords:** Japanese-Brazilians; Diabetes mellitus; Predictors; Insulin; HOMA; Glycemic homeostasis

**O**DIABETES MELLITUS (DM) COMPREENDE um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, envolvendo todos os substratos energéticos

(carboidratos, proteínas e gorduras), sendo caracterizado principalmente pela hiperglicemia, resultante da deficiência de secreção ou da ação da insulina. A longo prazo, a hiperglicemia crônica pode levar a danos microvasculares, macrovasculares e neuropáticos (1). Atualmente, é uma das doenças crônicas mais onerosas para os sistemas de saúde, e sua prevalência vem aumentando em proporções epidêmicas (2).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em 2000, as complicações crônicas do DM estariam entre as principais causas de morte prematura em todo mundo, sendo que, na maioria das vezes, estas causas seriam evitáveis (3).

No estudo DECODE (4), foi demonstrado que, além do DM, a tolerância à glicose diminuída (TGD) também constitui um fator de risco para eventos cardiovasculares e outras complicações do DM. A TGD é baseada na glicemia de 2 horas após a sobrecarga de 75g de glicose e encontra-se num estágio intermediário entre a homeostase normal da glicose e o diabetes. A glicemia de jejum alterada (GJA) também encontra-se nesse estágio metabólico intermediário; no entanto, o risco de morte para a GJA é menor do que o para a TGD.

Sabe-se que existem, pelo menos, dois defeitos que contribuem para a etiopatogenia do DM tipo 2 (DM2): a deficiência na secreção de insulina e a resistência à ação da insulina (RI), hepática e periférica (5).

Acredita-se que, na fase inicial, há predomínio da resistência, com hiperinsulinemia compensatória, com o intuito de manter a normoglicemia. Numa fase posterior, ocorre a falência das células  $\beta$ , com diminuição da secreção de insulina ("exaustão"), resultando em hiperglicemia (1,6). O paciente pode também apresentar RI e hiperinsulinemia, sem falência das células  $\beta$  e, dessa forma, continuar com valores glicêmicos normais.

Embora a RI seja considerada um evento primário, vários autores acreditam que, inicialmente, ocorreria uma hiperinsulinemia e que, para prevenção de hipoglicemia, ocorreria compensatoriamente uma RI. Uma terceira possibilidade seria um defeito comum promovendo, simultaneamente, hiperinsulinemia e RI (1,7).

Esse estudo tem como objetivo identificar variáveis preditoras para a progressão ao DM2 em uma população com elevada prevalência de DM, ou seja, a população nipo-brasileira de Bauru, SP. Isto permitiria identificar os indivíduos de maior risco, possibilitando intervir tanto na prevenção (no caso de fatores de risco mutáveis), como no diagnóstico precoce, reduzindo o impacto do DM na morbi-mortalidade.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado na população nipo-brasileira residente no município de Bauru, SP. Essa população é composta por Nikkey (pessoas de ascendência japonesa) da primeira (issei) e segunda geração (nissei), de ambos os sexos.

A 1ª fase do estudo ocorreu no período de maio a novembro de 1993, envolvendo 647 indivíduos com 40 ou mais anos de idade (todos os issei e uma amostra casualizada de 1/3 dos nissei). A 2ª fase foi realizada de novembro de 1999 a dezembro de 2000, incluindo todos os issei e nissei de ambos os sexos, com idade superior a 30 anos. A população estudada na 2ª fase foi composta pelos indivíduos que participaram da 1ª fase do estudo em 1993 (n= 394) e pelos novos participantes (n= 936), totalizando 1330 indivíduos (257 issei e 1073 nissei).

Dos 647 participantes da 1ª fase, 253 indivíduos (39%) não participaram da 2ª fase pelos seguintes motivos: morte (n= 69 ou 10,6%), mudança de cidade ou de país (n= 57 ou 8,7%) e recusa (n= 127 ou 19,7%).

A população estudada não apresentava miscigenação, constituindo, portanto, uma população etnicamente estável, ideal para integrar um estudo longitudinal sobre a evolução da doença.

A amostra foi composta por 314 indivíduos, uma vez que dos 394 indivíduos que participaram das duas fases do estudo, foram excluídos aqueles com diagnóstico de DM (n= 80) em 1993. Tanto em 1993 quanto em 2000, esses indivíduos foram categorizados quanto à homeostase glicêmica através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), segundo os critérios da OMS, 1999 (8). As características clínicas e laboratoriais analisadas nesse estudo foram obtidas em 1993.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP. Após explicação dos procedimentos do estudo e assinatura do termo de consentimento, os indivíduos foram submetidos a entrevistas domiciliares com aplicação de questionários padronizados, com perguntas sobre saúde e hábitos alimentares. Após a entrevista, os indivíduos foram agendados para realizar o exame médico e as dosagens laboratoriais.

Todas as medidas antropométricas foram realizadas em duplicata. O peso e a altura foram avaliados em uma balança antropométrica (Filizola®) com calibração prévia aos exames. A aproximação para medida do peso foi de 100g e de 0,5cm para altura. Os pacientes eram examinados trajando apenas roupas íntimas. Através do cálculo da razão entre o peso (em kg) e o quadrado da altura (em metros), foi obtido o

IMC em kg/m<sup>2</sup>. A circunferência abdominal foi aferida com o indivíduo em posição ortostática e com abdome relaxado, passando-se a fita métrica não distensível, com aproximação de 0,5cm, na altura da cicatriz umbilical. A circunferência do quadril foi aferida com o indivíduo em posição ortostática, passando-se a fita métrica, também com aproximação de 0,5cm, ao redor do quadril, na altura dos grandes trocânteres e na região mais saliente das nádegas.

Assim como Haffner e cols. (9), nesse estudo foi utilizada a medida da circunferência do abdome e não da cintura, para o cálculo da RCQ, tendo como ponto de corte para o diagnóstico de obesidade central, medidas  $\geq$  a 0,9 em ambos os sexos.

As medidas de pressão arterial (PA) foram realizadas utilizando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, com zero casualizado, marca Hawksley®, com manguito adequado à circunferência do braço. Com o indivíduo sentado, o braço direito era estendido sobre uma superfície ao nível do átrio esquerdo. O manguito foi colocado acima da prega do cotovelo e a câmara do estetoscópio sobre o local onde se palpava o pulso braquial. O manguito era então insuflado até 20mmHg acima do nível de oclusão do pulso radial. A desinsuflação foi feita na velocidade de 2mmHg por batimento cardíaco. Considerou-se como pressão sistólica o nível que coincidiu com a 1ª fase dos sons de Korotkoff, como pressão diastólica, o que coincidiu com o desaparecimento dos sons (5ª fase).

Foram realizadas três medidas consecutivas de PA, sendo considerada pressão final, a média das duas últimas medidas.

Foram determinadas a glicemia de jejum (jejum de 10 a 14 horas) e de 2h após sobrecarga com 75g de glicose anidra (Glutol®, Laborclin, Curitiba, PR). Foi determinada a glicemia capilar antes do oferecimento da sobrecarga de glicose.

Se o indivíduo estivesse com glicemia capilar de jejum  $\geq$  a 200mg/dl ou em uso de insulina, era dispensado da sobrecarga de glicose, sendo submetido apenas aos exames de jejum. As amostras de sangue para glicemia de jejum e de 2h após a sobrecarga de glicose foram colhidas em tubos com fluoreto de sódio, centrifugadas e dosadas em intervalo de tempo não superior a 2 horas, com kit calorimétrico que utiliza o método da glicose-oxidase.

As glicemias foram sempre dosadas em duplicatas. O controle de qualidade foi feito por meio de dosagem de uma solução-padrão (solução aquosa de glicose), de concentração desconhecida dos técnicos que realizavam a dosagem. A variação das dosagens das soluções-padrão, que eram trocadas semanalmente, foi inferior a 5%.

As alterações da homeostase glicêmica foram classificadas segundo os critérios propostos pela ADA-1997 (10) e OMS-1999 (8).

As amostras de sangue para as demais dosagens laboratoriais foram colhidas em tubos secos e, após a separação do soro, congeladas e estocadas a -20°C até a dosagem no Laboratório Central do Hospital São Paulo. Foram excluídas as amostras de indivíduos que ingeriram bebida alcóolica nas 72hs que antecederam a coleta de sangue.

Para a dosagem do colesterol total, da fração do colesterol de alta densidade (HDLc), e dos triglicérides, foram utilizados kits enzimáticos e processadas em analisador automático (Cobas®, Mira plus, Roche).

O cálculo da fração do colesterol de muito baixa densidade (VLDLc) foi realizado através da divisão do valor do triglicérides por 5 e o da fração do colesterol de baixa densidade (LDLc) foi estimado através da equação descrita por Friedwald (11), para as amostras em que os valores dos triglicérides eram inferiores a 400mg/dl.

A pró-insulina e a insulina foram dosadas no Laboratório da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP, sendo utilizado um ensaio imunofluorimétrico.

O limite inferior de detecção do ensaio para a pró-insulina intacta foi de 0,1pmol/l, com coeficiente de variação intra-ensaio de 10% e 3% para amostras menores de 3,0 e maiores de 3,0pmol/l, respectivamente. O coeficiente de variação inter-ensaio foi de 7,8% e 8,5% para valores 7,6 e 28,5pmol/l, respectivamente. Já o limite inferior de detecção do ensaio da insulina foi de 15pmol/l, o coeficiente de variação intra-ensaio foi menor que 20% e 10% para amostras 15-60 e de 60-4000pmol/l, respectivamente. O coeficiente de variação inter-ensaio foi de 13,4% para valores médios de 123 e 303pmol/l, respectivamente (12).

Foi avaliado também, o HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). Esse modelo tem sido utilizado para avaliar a RI e a função das células  $\beta$  (13,14) através das fórmulas:

$RI = \text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemia de jejum (mmol/l)} / 22,5$

$\text{Função das células } \beta = 20 \times \text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}) / \text{glicemia de jejum (mmol/l)} - 3,5$

Na análise estatística, inicialmente foi feita uma descrição dos dados, comparando os grupos de indivíduos classificados em 2000 quanto à homeostase glicêmica (normal, GJA, TGD e DM) e que, em 1993, não apresentavam diabetes, segundo algumas variáveis obtidas em 1993.

Utilizou-se a técnica de análise de variância (ANOVA) para comparação entre as médias dos gru-

pos. Nos casos em que se verificou diferenças estatisticamente significantes, foi utilizado o método de Bonferroni para comparações múltiplas. As variáveis que não apresentavam distribuição normal (PA sistólica e diastólica, insulina e pró-insulina de jejum e de 2h, triglicérides, HOMA-RI e HOMA-função de célula  $\beta$ ) sofreram transformação logarítmica para efeito de análise estatística. Foram considerados valores estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05.

Os processamentos foram realizados através do programa STATA (versão 7.0 para Windows).

## RESULTADOS

Dos 314 indivíduos examinados na 1ª fase do estudo e reavaliados na 2ª fase, 46,5% pertenciam ao sexo masculino e 53,5% ao feminino. A tabela 1 apresenta a população estudada, segundo as características de homeostase glicêmica.

Em 1993, a maioria dos pacientes da amostra apresentava tolerância normal à glicose (n= 252 ou 80,3%) e, no ano de 2000, na categoria de TGD (n= 100 ou 32%). Quanto à progressão de cada categoria glicêmica, observa-se que a maioria dos indivíduos com tolerância normal à glicose (N) em 1993 evoluiu para a categoria de TGD em 2000 (34%). Já os indivíduos com GJA e TGD em 1993, a maioria evoluiu para DM no ano de 2000 (60% e 70%, respectivamente).

A tabela 2 ilustra algumas das características avaliadas em 1993, dos 252 indivíduos da população nipo-brasileira de Bauru classificados como normais nessa ocasião, segundo sua classificação em 2000 quanto à homeostase glicêmica nas categorias normal, GJA, TGD e DM.

Focalizando apenas os indivíduos do grupo classificado como normal em 1993, e considerando sua homeostase glicêmica em 2000, através da análise de comparações múltiplas, observou-se que existe diferença significativa para as variáveis glicemia de jejum, glicemia

de 2h após sobrecarga, IMC, circunferência da cintura (apenas para mulheres), pressão arterial sistólica e VLDL-colesterol na comparação entre os indivíduos que permaneceram na categoria normal em relação aos que evoluíram para DM. Na comparação entre o grupo normal e TGD, apenas se observou diferença estatisticamente significativa na variável IMC (tabela 3).

Para as variáveis insulina e pró-insulina (jejum e 2h), HOMA-RI e HOMA-Função das células  $\beta$ , embora exista uma tendência para valores mais elevados para o grupo de indivíduos que progrediu para TGD e DM, as diferenças não foram estatisticamente significantes.

## DISCUSSÃO

Nesse estudo, foram avaliados os possíveis preditores para DM, numa população de alto risco, como os nipo-brasileiros residentes no município de Bauru. Uma vez que os fatores de risco para DM 2 são similares para as diferentes populações (15), a identificação dos principais fatores de risco permitiria a intervenção naqueles modificáveis, possibilitando prevenir ou retardar o aparecimento do DM.

Conforme os dados da tabela 1, os indivíduos com maiores chances de progressão ao DM 2 foram os classificados na categoria TGD (70%), vindo a seguir GJA (60%), mostrando que essas categorias apresentam um risco 3,5 e 3,0 vezes maior de progressão ao DM, em um período de 7 anos.

No *Hoorn Study* (16), foi constatado que o risco de conversão para DM durante um seguimento de 6,5 anos foi dez vezes maior em indivíduos com TGD ou GJA do que naqueles com normoglicemia. Haffner e cols. (14), Shaw e cols. (17) e os pesquisadores do *Diabetes Prevention Program Research Group* (18) também reforçam que a TGD está positivamente associada com a progressão ao DM.

Na tabela 1, nota-se que a taxa de reversão dos indivíduos com TGD em 1993 para um estado glicêmico normal em 2000 foi de apenas 2%.

Tabela 1. População nipo-brasileira de Bauru, segundo a classificação quanto à homeostase glicêmica em 1993 e 2000.

Situação-1993	Situação-2000									
	Normal		GJA		TGD		DM		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	64	25	54	21	86	34	48	19	252	80,3
GJA	2	13	1	6	3	20	9	60	15	4,8
TGD	1	2	2	4	11	23	33	70	47	14,9
Total	67	21	57	18	100	32	90	29	314	100

**Tabela 2.** Características dos indivíduos da população nipo-brasileira de Bauru, SP, classificados como Normais em 1993, segundo as categorias de homeostase glicêmica em 2000.

Variável	Situação em 2000							
	Normal (n = 64)		GJA (n = 54)		TGD (n = 86)		DM (n = 48)	
	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)	Média	(dp)
Idade (anos)	57,8	(11,0)	55,9	(10,1)	58,6	(9,9)	54,8	(8,7)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,9	(3,0)	23,5	(3,9)	24,7	(3,4)	25,9	(3,7)
Cintura (cm)								
Masculino	82,9	(7,9)	86,8	(8,4)	85,9	(7,2)	89,6	(9,9)
Feminino	80,0	(10,9)	81,1	(12,2)	85,9	(10,2)	87,2	(7,6)
RCQ								
Masculino	0,9	(0,1)	0,9	(0,1)	0,9	(0,0)	0,9	(0,0)
Feminino	0,8	(0,1)	0,9	(0,1)	0,9	(0,1)	0,9	(0,1)
Glicemia de jejum (mg/dl)	87,5	(6,3)	90,6	(7,5)	91,2	(8,2)	97,7	(7,9)
Glicemia de 2h (mg/dl)	94,8	(16,0)	90,1	(24,4)	105,3	(20,8)	109,2	(19,3)
Insulina de jejum (pmol/l)	23,8	(26,5)	27,5	(33,0)	36,6	(59,9)	47,0	(75,9)
Insulina de 2h (pmol/l)	194,6	(182,4)	131,8	(115,2)	211,7	(191,1)	297,5	(567,3)
Pró-insulina de jejum (pmol/l)	1,7	(1,8)	1,9	(2,2)	2,5	(3,0)	3,9	(6,6)
Pró-insulina de 2h (pmol/l)	14,4	(19,4)	14,4	(12,0)	17,7	(26,8)	19,1	(11,9)
PA sistólica (mmHg)	123,2	(17,3)	123,8	(18,0)	130,1	(33,6)	133,3	(16,7)
PA diastólica (mmHg)	75,1	(10,0)	76,1	(10,4)	80,8	(33,1)	83,8	(12,0)
Triglicérides (mg/dl)	150,8	(161,4)	152,5	(102,9)	140,9	(67,2)	164,1	(70,6)
Colesterol (mg/dl)	215,5	(43,8)	207,3	(46,4)	220,8	(46,9)	204,2	(47,7)
HDLc (mg/dl)	46,4	(11,8)	42,4	(12,3)	44,9	(13,9)	40,4	(10,1)
LDLc (mg/dl)	144,8	(36,4)	141,5	(33,5)	148,9	(42,8)	141,0	(28,6)
VLDLc (mg/dl)	24,1	(12,4)	27,0	(13,6)	28,4	(13,4)	33,0	(14,2)
HOMA-RI	0,7	(0,8)	0,9	(1,1)	1,1	(1,8)	1,6	(2,3)
HOMA-Função das células β	51,9	(59,6)	51,4	(57,2)	70,1	(118,1)	78,7	(186,5)

Em que pese o pequeno número de indivíduos com GJA em 1993, a regressão à normalidade de 1993 a 2000 foi maior nos indivíduos da categoria GJA do que os indivíduos da categoria TGD (13% e 2%, respectivamente).

Verifica-se, também, na tabela 1, que, em 1993, haviam 252 (80,3%) indivíduos normais, do ponto de vista glicêmico, dos quais 64 (25%) mantiveram-se na mesma categoria em 2000. Nota-se que 140 (55%) desses indivíduos passaram a apresentar GJA ou TGD e 48 (19%) progrediram para DM 2. Esses dados sugerem que a população de origem japonesa possui elevada predisposição ao desenvolvimento de DM.

A tabela 2 mostra todos os indivíduos que eram normais, do ponto de vista da homeostase glicêmica, em 1993, que, em 2000, encontravam-se nas seguintes categorias: normal, GJA, TGD e DM. Os dados que mais chamam a atenção em quase todas as categorias da homeostase glicêmica classificadas em 2000 são a elevação progressiva dos valores das seguintes variáveis avaliadas em 1993: IMC, circunferência da cintura, glicemia de jejum e de 2h após a sobrecarga de glicose, insulina e pró-insulina de jejum e de 2h após a sobrecarga de glicose, PA sistóli-

ca e diastólica, triglicérides, VLDL colesterol, HOMA-RI e HOMA-função de células β. Deve ser ressaltado que apenas se encontrou significância estatística nas comparações com as variáveis IMC, circunferência da cintura (apenas para as mulheres), PA sistólica, glicemia de jejum e de 2h, e VLDL colesterol. Há também uma diminuição dos valores do HDLc quando comparamos indivíduos que se mantiveram na categoria Normal em relação àqueles que evoluíram para DM em 2000, também sem significância estatística.

Os valores de IMC foram significativamente maiores na categoria TGD do que na categoria normal, o que salienta a importância do excesso de peso na origem das alterações da homeostase glicêmica. Não houve diferença significativa entre o IMC dos indivíduos normais, do ponto de vista glicêmico, daqueles pertencentes à categoria GJA.

É amplamente reconhecido na literatura, que a elevação do IMC é um importante fator de risco para a progressão ao DM (2,18,19,20-22), já que a obesidade constitui a forma mais comum de RI (5). Estudo realizado no México sugere o ponto de corte de 25,2

**Tabela 3.** Comparações entre as categorias de homeostase glicêmica observada em 2000, dos indivíduos considerados normais em 1993, segundo algumas variáveis obtidas em 1993 (n= 252).

Comparações	Diferença	Método Bonferroni Valor de p
<b>IMC</b>		
N x GJA	- 0,44	0,999
N x TGD	- 1,79	0,012*
N x DM	- 3,29	0,000*
<b>Cintura - Homens</b>		
N x GJA	- 3,26	0,999
N x TGD	- 2,99	0,999
N x DM	0,27	0,096
<b>Cintura - Mulheres</b>		
N x GJA	- 1,36	0,999
N x TGD	- 5,54	0,085
N x DM	- 8,52	0,009*
<b>Pressão Arterial Sistólica<sup>#</sup></b>		
N x GJA	- 0,17	0,999
N x TGD	- 4,83	0,999
N x DM	- 9,93	0,012*
<b>Glicemia de jejum</b>		
N x GJA	- 2,79	0,310
N x TGD	- 2,66	0,226
N x DM	- 9,58	0,000*
<b>Glicemia de 2 horas</b>		
N x GJA	5,14	0,999
N x TGD	- 8,70	0,058
N x DM	-12,23	0,003*
<b>VLDLc</b>		
N x GJA	- 3,04	0,999
N x TGD	- 4,80	0,189
N x DM	- 7,61	0,016* #

Utilizou-se a transformação logarítmica da variável para análise estatística.

a 26,6kg/m<sup>2</sup> em ambos os sexos para o IMC, na predição do DM2. No entanto, vale ressaltar que essas medidas antropométricas para definir obesidade nos caucasianos tem sido objeto de discussão quanto à sua aplicação na população oriental.

Newell-Morris e cols. (23) avaliaram a população nipo-americana e demonstraram que essa população, quando atingia um IMC maior ou igual a 22kg/m<sup>2</sup>, apresentava aumento do risco para o desenvolvimento de DM.

Em relação às medidas antropométricas (cintura e RCQ), Boyko e cols. (19) e Ko e cols. (24) encontraram que a RCQ aumentada estava associada com o risco de DM. Nesse estudo, apesar das medidas estarem discretamente aumentadas, não tiveram significância estatística. Haffner e cols. (14) também não encontraram significância nessas medidas na progressão ao DM.

Quanto ao grau de atividade física, embora aqui não explorada, Gimeno e cols. (25) mostraram não existir, nessa mesma população, diferenças significantes nos níveis de atividade física entre os três grupos (N, GJA e TGD) em 1993.

A variável HDLc apresentou diferença com significância estatística, apenas na comparação das cate-

gorias Normal e TGD (tabela 3). Segundo Nijpels (26), o perfil lipídico não prediz a progressão ao DM, o que está de acordo com os achados deste estudo. No entanto, os resultados do *Diabetes Prevention Program Research Group* (18) mostraram que a dislipidemia constituía um importante fator de risco para a progressão ao DM. Há estudos nos quais tem sido demonstrada a importância dos níveis dos triglicérides para a progressão ao DM (19,27,28).

É fácil compreender o papel dos valores da glicemia de jejum como fator preditivo para a progressão ao DM. O aumento da glicemia de jejum se correlaciona positivamente com o aumento da produção hepática de glicose, decorrente da resistência hepática à insulina e geralmente coincide com a diminuição da secreção de insulina.

A importância na avaliação da glicemia de 2h após sobrecarga de glicose está em identificar aqueles indivíduos potencialmente de risco para progressão ao DM, como os com TGD, como já discutido anteriormente. Esses indivíduos com TGD, além do risco de evoluírem para o DM, apresentam um risco substancialmente aumentado para doenças cardiovasculares (29).

Foi encontrado nesse estudo, um gradiente crescente dos níveis de insulina de jejum e de 2h após a sobrecarga de glicose, entre os indivíduos que permaneceram na categoria normal e os que progrediram para GJA, TGD e DM. Na história natural do DM2, acredita-se que na fase inicial há predomínio da RI com hiperinsulinemia compensatória, com o intuito de manter a normoglicemia; numa fase posterior, ocorreria falência das células  $\beta$ , com diminuição da secreção de insulina, resultando em hiperglicemia.

Nesse estudo, os níveis de pró-insulina em jejum e após 2h da sobrecarga de glicose apresentaram um gradiente crescente das categorias Normal e GJA para TGD e DM (tabela 2). Existem estudos mostrando que há aumento desproporcional dos níveis de pró-insulina, em pacientes com DM2, atribuído ao aumento da demanda por insulina naqueles com disfunção das células  $\beta$ . A depleção dos grânulos maduros, ricos em insulina, favoreceria a subsequente mobilização de grânulos secretórios ricos em pró-insulina (30,31). As concentrações de pró-insulina e a relação pró-insulina/insulina aumentam progressivamente com a deterioração da tolerância à glicose (31,32).

Verificou-se, também, que indivíduos não diabéticos de uma população de alto risco para DM2 têm hiperinsulinemia e hiperproinsulinemia, mas não secretam mais pró-insulina em relação à insulina, do que os não diabéticos de uma população de baixo risco (32). No entanto, nos indivíduos com DM2, há aumento da relação pró-insulina/insulina (31).

A PA sistólica apresentou diferença, com significância estatística, apenas na comparação entre as categorias normal e DM. A hipertensão arterial tem mostrado valor preditivo positivo para a progressão ao DM, além de frequentemente estar associada à RI. Segundo Groop e cols. (33), a hipertensão arterial está associada à redução de 27% no metabolismo global da glicose e à queda de 40% no metabolismo não oxidativo da glicose, em comparação a pacientes normotensos.

Em conclusão, o DM2 constitui um grande problema de saúde pública, em virtude de sua alta morbi-mortalidade. O sucesso no tratamento do DM em prevenir as complicações crônicas raramente é alcançado. Logo, a prevenção do desenvolvimento do DM2 assume grande importância. Fatores genéticos e ambientais possuem um papel importante para o desenvolvimento de TGD e DM2. No entanto, é possível intervir nos fatores passíveis de modificação, tais como obesidade, inatividade física e dieta com alto teor de gordura. Grandes estudos como *Finnish Diabetes Prevention Study Group* (34), *The Diabetes Prevention Program* (35), *The Da Qing IGT and diabetes study* (36)

confirmaram que uma intervenção efetiva no estilo de vida pode prevenir ou retardar a progressão ao DM2.

Todas as variáveis envolvidas com progressão ao DM2 encontradas nesse estudo da população nipo-brasileira de Bauru são passíveis de intervenção. A redução do peso ( $\geq$  a 7%) e a prática de atividade física moderada (150 minutos/semana), diminui a RI interferindo diretamente nos níveis glicêmicos e da insulina, preservando também a função das células  $\beta$ , retardando ou prevenindo muitos casos de DM 2, conforme observado nos estudos acima referidos. Além disso, com a atividade física e redução do peso, há também diminuição dos níveis pressóricos e aumento do HDLc.

## CONCLUSÃO

Nesse estudo, verificou-se que a população nipo-brasileira é de alto risco para o desenvolvimento de DM2, e que os indivíduos com GJA ou TGD apresentaram maiores chances para a progressão ao DM. As principais variáveis envolvidas com a progressão ao DM 2 na população nipo-brasileira de Bauru foram: IMC; perímetro da cintura (em mulheres); pressão arterial sistólica; glicemia de jejum; glicemia de 2 horas após sobrecarga de glicose; e VLDL colesterol. Esses fatores de risco são passíveis de intervenção apenas com mudanças no estilo de vida, o que permitiria prevenir ou retardar o desenvolvimento de DM em uma população de alto risco como a nipo-brasileira.

## AGRADECIMENTOS

Aos membros do *Grupo de Estudos de Diabetes Mellitus em Nipo-Brasileiros*: Dr. Alcides Hirai, Dra. Amélia T. Hirai, Profa. Helena Harima, Prof. Katsumi Osiro, Sr. Katsunori Wakisaka, Prof. Laércio Joel Franco, Dra. Luiza K. Matsumura, Prof. Magid Iunes, Profa. Marly A. Cardoso, Dr. Mario Kikuchi, Dr. Newton de Barros Jr, Profa. Nilce Tomita, Profa. Regina Moisés, Profa. Rita Chaim, Profa. Sandra R.G. Ferreira e Profa. Suely G.A. Gimeno.

À FAPESP, pelo financiamento deste trabalho (processo nº 98/04178-7).

## REFERÊNCIAS

1. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1998. p.974-1013.

2. American Diabetes Association: The prevention or delay of type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2002;25:742-9.
3. King H, Aubert RE, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numeric estimates and projections. **Diabetes Care** 1998;21:1414-31.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. **Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Lancet** 1999;354:617-21.
5. Wajchenberg BL, Silva MER, Ursich MJM, Rocha DM, Santomauro ATG, Santos RF. Etiopatogenia do diabetes mellitus do tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42:333-50.
6. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. **Diabetologia** 2001;44:929-45.
7. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity – dependent NIDDM - Genetic and clinical implications. **Diabetes** 1995;44:863-70.
8. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. **Report of a WHO consultation.** Geneva: WHO; 1999. 59p (WHO/NCD/NCS/99-2).
9. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK. Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? Relation to non-insulin-dependent diabetes mellitus, lipids and lipoproteins. **Diabetes** 1987;36:43-51.
10. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1997;20:1183-97.
11. Friedwald WT, Levy RI, Friedrickson DS. Estimation of the concentration of Low-Density-Lipoprotein Cholesterol in plasma, without use of the preparative ultra centrifuge. **Clin Chem** 1972;18:499-502.
12. Dalbosco IS. Pró-Insulina como marcador precoce da disfunção das células b pancreáticas em uma população Nipo-Brasileira. São Paulo, 1996. **Tese (Doutorado).** Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia** 1985;28:412-9.
14. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA Model – The Mexico City Diabetes Study. **Diabetes Care** 1996;19:1138-40.
15. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? **Diabetologia** 1997;40:62-6.
16. Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and post-load glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. **JAMA** 2001;285:2109-13.
17. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? **Diabetes Care** 1999;22:399-402.
18. The Diabetes Prevention Program. Baseline characteristics of the randomized cohort. The Diabetes Prevention Program Research Group. **Diabetes Care** 2000; 23:1619-29.
19. Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Albert KG. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. **Diabetes Care** 2000;23:1242-8.
20. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC. Glucose, insulin concentrations and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. **Diabetologia** 1994;37:617-23.
21. Berber A, Gomez-Santos R, Fanghanel G, Sanchez-Reyesh. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2001;25:1794-9.
22. Cederholm J, Wibell L. What causes impaired glucose tolerance to deteriorate or normalize? **Scand J Clin Lab Invest** 1992;52:491-6.
23. Newell-Morris LL, Treder RP, Shurman WP, Fujimoto WY. Fatness, fat distribution and glucose tolerance in second-generation Japanese American (Nisei) men. **Am J Clin Nutr** 1989;50:9-18.
24. Ko GT, Chan JC, Cockram CS, Woo J. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1999;23:1136-42.
25. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L, Moisés RS. Prevalence and 7-year incidence of type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. **Diabetologia** 2002;45:1635-8.
26. Nijpels G. Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non insulin dependent diabetes mellitus. **Eur J Clin Invest** 1998;28:8-13.
27. Lu FH, Yang YC, Wu IS, Wu CH, Chang CJ. A population based study of the prevalence and associated factors of diabetes mellitus in Southern Taiwan. **Diabet Med** 1998;15:564-72.
28. Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T, Kotani K, Miyanaga M, Tokunaga K, et al. Visceral fat is a major contributor for multiple-risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care** 2001;24:2127-33.
29. Laakso M, Lehtos. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. **Atherosclerosis** 1998;137:S65-73.
30. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Ywamoto Y. Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1998;31:355-60.
31. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, Pettitt DJ, Knowler WC, Schwartz MW, et al. Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1247-53.
32. Haffner SM, Bowsher PR, Mykkanen L, Hazuda HP, Mitchell BD, Valdez RA, et al. Proinsulin and specific insulin concentration in high and low-risk populations for NIDDM. **Diabetes** 1994;43:1490-3.
33. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widén E, Groop P-H, Teppo AM, et al. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1993;36:642-7.



34. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group – Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. **N Engl J Med** 2001; 344:1343-50.
35. The Diabetes Prevention Program. Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin – The Diabetes Prevention Program Research Group. **N Engl J Med** 2002;346:393-403.
36. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and diabetes study. **Diabetes Care** 1997;20:537-44.

---

**Endereço para correspondência:**

Laércio Joel Franco  
Departamento de Medicina Preventiva  
Universidade Federal de São Paulo  
Rua Botucatu 740  
04023-062 São Paulo, SP