

Adriana Lúcia Mendes

Secreção de Insulina e Sensibilidade à Insulina em Indivíduos de Risco para o Diabetes Mellitus Tipo 2

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista para obtenção do título de Doutor.

Botucatu
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Mendes, Lúcia Mendes.

Secreção de insulina e sensibilidade à insulina em indivíduos de risco para o Diabetes Mellitus tipo 2 / Adriana Lúcia Mendes. -- Botucatu : [s.n.], 2008.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2008.

Orientador:

Assunto CAPES: 40101002

1. Diabetes Mellitus - Estudo de caso

CDD 616.462

Palavras chave: Alteração da secreção de insulina; Clamp hiperglicêmico; Teste oral de tolerância à glicose; Tolerância à glicose diminuída; Tolerância normal à glicose

No tocante a todos os atos de iniciativa e de criação, existe uma verdade fundamental cujo desconhecimento mata inúmeras idéias e planos esplêndidos: a de que, no momento em que nos comprometemos definitivamente, a Providência também se move.

Para ajudar-nos, ocorre toda espécie de coisas que em outra situação não teriam ocorrido. Toda uma corrente de acontecimentos brota da decisão, fazendo surgir a nosso favor toda sorte de incidentes, encontros e assistência material que nenhum homem sonharia pudessem vir ao seu encontro.

O que quer que você possa fazer, ou sonha poder fazer, faça-o! Coragem contém genialidade, poder e magia. Comece-o agora!

Goethe

Este trabalho é dedicado aos
meus filhos *Lorenzo* e
Ariadne, luz e inspiração de
minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos Especiais

À Deus

“...que incomparável e inconfundível na sua infinita bondade, compreendeu o meu anseio e me deu a necessária coragem para atingir o meu objetivo. Ofereço o meu porvir e peço forças para sempre agir com eficiência em meu trabalho e acerto em minhas decisões...”

A minha Orientadora *Walkyria de Paula Pimenta* pela sua amizade, dedicação, disponibilidade e competência.

“O importante não é a perfeição com a qual conseguimos realizar o que deve provir da vontade, e sim que o que tiver que surgir nesta vida, por mais imperfeito que venha a parecer, seja feito uma vez para que haja um começo!”

Rudolf Steiner

A *Maria Luiza dos Santos* “Se um anjo é alguém que toca nessas vidas com seu coração amoroso e clemente, então, mesmo sem asas ou halo radiante, você é um anjo com disfarce de gente...”

Aos meus queridos pais *Manoel* e *Nete*, que me deram a vida e todo o incentivo. Por todo o carinho, ajuda e dedicação.

Ao *Vidal* que esteve presente em toda a minha trajetória e por sempre me lembrar do meu crescimento pessoal.

Aos *voluntários* que se dispuseram prontamente a participarem deste trabalho.

À *FAPESP* por disponibilizar financeiramente este estudo.

Ao Prof. Dr. *Roberto Carlos Padovani* pela orientação e realização das análises estatísticas do estudo.

À Profa. Dra. *Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto* pela amizade, sugestões e apoio.

À Profa. Dra. *Célia Regina Nogueira* pela amizade, sugestões e apoio.

À Profa. Dra. *Ana Valéria B. Castro* pela amizade, sugestões e apoio.

À *Bibiana de P. Colenci* pela amizade, sugestões e apoio.

À *Vânia Nunes* pela amizade, sugestões e apoio.

À *Juliana Cruz* pela amizade, sugestões e apoio.

À *Nancy B. Figueiredo* pela amizade, sugestões e apoio.

Ao Prof. Dr. *Sergio Alberto Rupp de Paiva* pela amizade, sugestões e apoio.

Aos *funcionários* do Departamento de Clínica Médica pelo auxílio prestado, em especial ao *Mario Augusto Dallaqua*.

Às bibliotecárias *Luciana Pizzani*, *Rosemary Cristina da Silva* e *Selma Maria de Jesus*, as quais me orientaram na organização das referências bibliográficas.

A todos os *funcionários* da Seção de Laboratório Clínico, em especial *Maria Salete Sartori*, pelo auxílio durante o estudo.

Ao *João Luiz Foqueiral* pela sua dedicação, profissionalismo e competência na colaboração deste trabalho.

À *Elizabeth Murari* por sua amizade, apoio e ajuda em todas as minhas dificuldades e dúvidas.

Aos meus irmãos *Leandro* e *Alexandre* pela amizade, carinho e apoio.

A *Maria Stella Haddad*, *Cristiane Haddad de Amorin*, *Paulo César de Amorin*, *Willian C. Haddad*, *Margareth Ranieri Haddad* pela amizade, carinho e apoio.

SUMÁRIO

Introdução	1
Objetivos	8
Indivíduos e Métodos	10
Resultados	20
Discussão	56
Conclusões	71
Resumo	73
Abstract	77
Referências Bibliográficas	80
Anexos	94

LEGENDAS DE TABELAS E FIGURAS

Legenda das Tabelas e Anexos

Tabela IA1. Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos	21
Tabela IB1. Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto às características demográficas	30
Tabela IB2. Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-Progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto às características laboratoriais basais e seu percentual de variação	31
Tabela IIA1. Características clínicas e laboratoriais atuais dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF ⁺) e sem História Familiar (HF ⁻), de DMT2	36
Tabela IIB1. Avaliação comparativa dos indivíduos segundo os grupos história familiar positiva para DMT2 (HF ⁺) e história familiar negativa (HF ⁻) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto às características demográficas	46
Tabela IIB2. Comparação dos indivíduos segundo os grupos história familiar positiva para DMT2 (HF ⁺) e história familiar negativa (HF ⁻) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto a características laboratoriais basais	47
Anexo III	
Tabela IA2. Curva glicêmica ao teste oral de tolerância à glicose dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos	101
Tabela IA3. Curva da insulina plasmática ao teste oral de tolerância à glicose dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos	101
Anexo IV	
Tabela IA4. Áreas totais das variáveis e suas razões no teste oral de tolerância à glicose dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos	102
Tabela IA5. Características do <i>clamp</i> hiperglicêmico dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não progressores (NP), há 9 anos	102

Anexo V

Tabela IB3. a) Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto à curva glicêmica durante o TOTG em mg/dL	103
--	-----

Tabela IB3'. b) Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto à curva glicêmica durante o TOTG, em mmol/L	103
---	-----

Anexo VI

Tabela IB4. Comparação da insulina plasmática, durante o TOTG quanto ao grupo avaliado Progressor (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual)	104
--	-----

Tabela IB5. Comparação das áreas sob a curva da glicose e da insulina plasmáticas, das suas razões e do índice insulínogênico, segundo os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP) e o momento da avaliação	104
---	-----

Anexo VII

Tabela IIA2. Curva glicêmica ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF ⁺) e sem História Familiar (HF ⁻) de DMT2 na avaliação atual	105
--	-----

Tabela IIA3. Curva da insulina plasmática ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF ⁺) e sem História Familiar (HF ⁻) de DMT2, na avaliação atual	105
--	-----

Anexo VIII

Tabela IIA4. Curva da pró-insulina plasmática ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF ⁺) e sem História Familiar (HF ⁻) de DMT2 na avaliação atual	106
---	-----

Tabela IIA5. Área sob a curva e suas razões das variáveis medidas durante o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF ⁺) e sem História Familiar (HF ⁻) de DMT2 na avaliação atual	106
--	-----

Anexo IX

Tabela IIA6. Avaliação comparativa atual entre os indivíduos com história familiar positiva (HF ⁺) e história familiar negativa (HF ⁻) de DMT2 quanto ao <i>clamp</i> hiperglicêmico	107
---	-----

Anexo X

Tabela IIB3. Comparação da glicose plasmática no TOTG, segundo os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2, e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual)	108
Tabela IIB3'. Comparação da glicose plasmática, durante o TOTG quanto ao grupo História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2, e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual)	108

Anexo XI

Tabela IIB4. Comparação da insulina plasmática no TOTG, segundo os grupos história familiar positiva (HF+) e história familiar negativa (HF-) para DMT2 e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual)	109
Tabela IIB5. Comparação das áreas sob a curva e suas razões segundo o grupo História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2, e o momento da avaliação	109

Anexo XII

Tabela IIB6. Comparação dos características do clamp hiperglicêmico dado os momentos da avaliação e dos grupos analisados, história familiar positiva (HF+) (n=20) e história familiar negativa (HF-) (n=18) para DMT2	110
---	-----

Legenda das Figuras

- Figura IA1** – Resposta da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. Dados expressos em média \pm erro-padrão para glicose plasmática e média \pm desvio-padrão para insulina plasmática; para cada grupo de 14 indivíduos. *:P<0,05 22
- Figura IA2** – Área total sob a curva (ASCT) da glicose e da insulina plasmáticas e área sob a curva a partir dos valores basais (Δ ASC) para a glicose e a insulina plasmáticas, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. Dados expressos em média \pm desvio-padrão, para cada grupo de 14 indivíduos. *:P<0,05 23
- Figura IA3** – Razão entre a área total sob a curva da insulina plasmática e a da glicose plasmática (ASCTI/ASCTG), razão entre a área sob a curva a partir dos valores basais da insulina plasmática e a da glicose plasmática (Δ ASCI/ Δ ASCG) e índice insulínogênico, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. Dados com transformação logarítmica; Média \pm desvio-padrão; teste t de Student 24
- Figura IA4** – Resposta da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas durante o *clamp* hiperglicêmico, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. Dados expressos em média \pm erro-padrão, para cada grupo de 14 indivíduos 25
- Figura IA5** – Primeira (1ª FSI: soma) e segunda (2ª FSI) fases de secreção de insulina e índice de sensibilidade à insulina (ISI) comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos, durante o *clamp* hiperglicêmico. Dados expressos em média \pm erro-padrão e #transformação logarítmica, para cada grupo de 14 indivíduos. *:P<0,02 26
- Figura IA6** – Índice de Disposição comparando grupos progressor (P) e não-progressor (NP), durante o *clamp* hiperglicêmico realizado há cerca de 9 anos. Dados expressos em média \pm desvio-padrão, para cada grupo de 14 indivíduos 27
- Figura IB1** – Resposta da glicose (A) e insulina (B) (transformação logarítmica) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), comparando os 2 momentos de avaliação para os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP). Dados expressos em média \pm desvio-padrão. *P<0,05 para P 1ª avaliação (P1ª) vs P2ª avaliação (P2ª) e *P<0,05 para P vs NP e *P<0,05 para NP 1ª avaliação (NP 1ª) vs NP 2ª avaliação (NP 2ª).

Figura IB2 – Área total sob a curva da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas e área sob a curva a partir do valor basal para a glicose e insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos Progressores (P) e Não-Progressores (NP). Dados expressos em média \pm desvio-padrão, *P<0,05 para P 1ª avaliação (P1ª) vs P 2ª avaliação (P2ª) e *P<0,05 para P vs NP	32
Figura IB3 – Razão das áreas totais sob a curva da glicose (A) e insulina (B) plasmáticas e razão das áreas sob a curva a partir do valor basal para glicose e insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos Progressores (P) [■] e Não-Progressores (NP) [■]. Mediana \pm semi-amplitude interquartílica. Teste Mann-Whitney	33
Figura IIA1 – Resposta atual da glicose (a), insulina (b) e pró-insulinas (c) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), comparando os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2. Dados expressos em média \pm erro-padrão e *mediana \pm semi-amplitude interquartílica, para cada grupo de 16 indivíduos.	37
Figura IIA2 – Área total sob a curva (ASCT) da glicose (A), insulina e pró-insulina (B) plasmáticas e área sob a curva a partir dos valores basais (Δ ASC) para glicose, insulina e pró-insulina plasmáticas, durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) atual, comparando os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2. Dados expressos em média \pm desvio-padrão, para cada grupo de 16 indivíduos	38
Figura IIA3 – Razão da área total sob a curva da insulina plasmática pela glicose plasmática (ASCTI/ASCTG); razão da área sob a curva a partir dos valores basais da insulina plasmática pela glicose plasmática (Δ ASCI/ Δ ASCG); índice insulinogênico, durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) atual, comparando os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2. Dados expressos em média \pm desvio-padrão e mediana \pm semi-amplitude interquartílica, para cada grupo de 16 indivíduos	39
Figura IIA4 – Razão entre a área total sob a curva da pró-insulina e da glicose plasmáticas (ASCTPI/ASCTG) e a da pró-insulina e insulina plasmáticas (ASCTPI/ASCTI), razão da área sob a curva a partir dos valores basais da pró-insulina plasmática com a da glicose plasmática (Δ ASCPI/ Δ ASCG), e da insulina plasmática (Δ ASCPI/ Δ ASCI), comparando os grupos história familiar positiva (HF+) e história familiar negativa (HF-). Média \pm desvio-padrão; semi-amplitude interquartílica; teste t de Student e Mann-Whitney	40

Figura IIA5	– Resposta atual da glicose (A), insulina (B) e pró-insulina (C), e pró-insulina (C) plasmáticas durante o <i>clamp</i> hiperglicêmico, comparando os grupos História Familiar Positiva (HF ⁺) e História Familiar Negativa (HF ⁻) para DMT2. Dados expressos em média ± erro-padrão, para cada grupo de 16 indivíduos	41
Figura IIA6	– Primeira (1 ^a FSI: soma) e segunda (2 ^a FSI) fases de secreção de insulina e índice de sensibilidade à insulina (ISI) comparando grupos História Familiar Positiva (HF ⁺) e História Familiar Negativa (HF ⁻) para DMT2, durante o <i>clamp</i> hiperglicêmico realizado no momento atual. Dados expressos em média ± desvio-padrão e #mediana ± semi-amplitude interquartílica, para cada grupo de 16 indivíduos .	42
Figura IIA7	– Índice de Disposição comparando grupos História Familiar Positiva (HF ⁺) e História Familiar Negativa (HF ⁻) para DMT2, durante o <i>clamp</i> hiperglicêmico realizado no momento atual. Dados expressos em média ± desvio-padrão, para cada grupo de 16 indivíduos	43
Figura IIB1	– Resposta da glicose (A) e insulina (B) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), comparando os grupos História Familiar Positiva (n=20) e História Familiar Negativa (n=18) para DMT2 e o momento da avaliação. Dados expressos em média ± desvio-padrão, *P<0,05 HF ⁺ 1 ^a vs 2 ^a avaliação; *P<0,05 HF ⁻ 1 ^a vs 2 ^a avaliação e *P<0,05 HF ⁺ vs HF ⁻ na 2 ^a avaliação	48
Figura IIB2	– Área total sob a curva da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas e área sob a curva a partir do valor basal para a glicose e a insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF ⁺) e história familiar negativa (HF ⁻). Dados expressos em média ± desvio-padrão	49
Figura IIB3	– Razão das áreas totais sob a curva da glicose (A) e insulina (B) plasmáticas e razão das áreas sob a curva a partir do valor basal para glicose e insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF ⁺) e história familiar negativa (HF ⁻). Mediana ± semi-amplitude interquartílica. Teste Mann-Whitney	50
Figura IIB4	– Resposta da glicose plasmática durante o <i>clamp</i> hiperglicêmico, comparando os momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF ⁺) (A) e história familiar negativa (HF ⁻) (B). Dados expressos em média ± erro-padrão .	51
Figura IIB5	– Resposta da insulina plasmática durante o <i>clamp</i> hiperglicêmico, comparando os momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF ⁺) (A) e história familiar negativa (HF ⁻) (B). Dados expressos em média ± erro-padrão .	52

Figura IIB6 – Primeira (1ª FSI: soma) e segunda (2ª FSI) fases de secreção de insulina e índice de sensibilidade à insulina (ISI) comparando os momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF⁺) (A) e história familiar negativa (HF⁻) (B), durante o *clamp* hiperglicêmico. Dados expressos em média ± desvio-padrão e #mediana ± semi-amplitude interquartílica 53

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC – Área Sob a Curva
CC – Circunferência de Cintura
C/Q – Relação Cintura-Quadril
DMG – Diabetes Mellitus Gestacional
DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2
1ª FSI – Primeira Fase de Secreção de Insulina
2ª FSI – Segunda Fase de Secreção de Insulina
GLUT – Proteína Transportadora de Glicose
HF⁺ – História Familiar Positiva
HF⁻ – História Familiar Negativa
IMC – Índice de Massa Corpórea
ISI – Índice de Sensibilidade à Insulina
NP – Não-Progressor
P – Progressor
PA – Pressão Arterial
TGD – Tolerância à Glicose Diminuída
TGN – Tolerância à Glicose Normal
TIG – Taxa de Infusão da Glicose
TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) é uma síndrome metabólica crônica e heterogênea causada por deficiência de secreção de insulina e/ou resistência à insulina (1,2) em graus variados.

Há aproximadamente 200 milhões de indivíduos diabéticos no mundo, com somente cerca da metade diagnosticada, e estes números devem dobrar em 2030 (2). O DMT2 compreende cerca de 85 a 90% dos casos de diabetes e tornou-se problema de saúde pública importante e de magnitude crescente à medida que as populações envelhecem e ficam mais obesas e a obesidade vem ocorrendo mais precocemente (1). Estudo brasileiro no período de 1986 a 1988 revelou prevalência de diabetes de 7,6% entre a população de 30 a 69 anos (3).

As complicações macro- e microvasculares do DMT2 causam grande morbidade e mortalidade (cegueira, insuficiência renal, amputação e morte por doenças cardiovasculares) e são responsáveis por substancial parcela da carga financeira imposta pela doença (1). O diabetes é a principal causa de cegueira, amputações de membro inferior e insuficiência renal nos Estados Unidos. O custo do diabetes é alto para o sistema de saúde, sendo o total estimado nos Estados Unidos superior a 100 bilhões de dólares (2).

Assim, o DMT2 será certamente uma das principais doenças do século XXI e deve ser reconhecido como uma prioridade (4).

O tratamento atual do DMT2 geralmente não alcança os alvos glicêmicos recomendados pela Associação Americana de Diabetes (1,5). Assim, esforços estão sendo feitos para a melhor compreensão dos eventos fisiopatológicos e moleculares determinantes do DMT2, visando ao desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes (1). É o que de fato tem ocorrido ao verificar-se o progresso contínuo das possibilidades terapêuticas, sendo as incretinas (GLP-1: *glucagon-like peptide* ou peptídeo semelhante ao glucagon) as mais recentemente introduzidas (6).

Melhor que o tratamento de uma doença é a sua prevenção. Também para tal, a evolução no esclarecimento da patogênese do DMT2 tem fornecido medidas que têm prevenido ou pelo menos postergado o aparecimento do DMT2 em indivíduos de maior risco. A principal delas é a adoção de estilo de

vida saudável (7-9), cujo resultado é potenciado pela associação de medicamentos, como aqueles que diminuem a resistência à insulina (10-12) ou a acarbose (13).

A patogênese do DMT2 tem sido uma área de intensa investigação, considerável controvérsia e contínua descoberta (14).

Há evidência crescente sugerindo que a seqüência patológica fundamental dos eventos que determinam o desenvolvimento do DMT2, na maioria das vezes, é a associação de um ou mais fatores que causam resistência à insulina com células β cuja capacidade de compensação é geneticamente limitada (15).

As principais dificuldades enfrentadas no estudo da patogênese do DMT2 são: heterogeneidade da doença; utilização de metodologia não igualmente sensível para avaliação da função das células β e da sensibilidade dos tecidos à insulina; necessidade de avaliação da secreção de insulina em função da resistência à insulina vigente.

Em artigo de revisão sobre a patogênese do DMT2, Gerich (16) faz um balanço dos principais trabalhos publicados entre 1968 e 1998. Constata-se predomínio do achado de deficiência de função das células β , principalmente quando se consideram aqueles adequadamente realizados, e equilíbrio entre o achado de sensibilidade à insulina normal ou diminuída, em indivíduos com maior risco para o desenvolvimento de DMT2 e na fase de tolerância à glicose normal (TGN). Em estudos transversais com parentes em 1º grau de indivíduos com DMT2, Pimenta et al. (17) e van Haeften et al. (18) observaram respostas insulínicas absolutamente normais ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG), mas reduzidas aos estudos de *clamp* hiperglicêmico. E, sensibilidade periférica à insulina normal ao *clamp* euglicêmico. Também em estudo transversal, com gêmeos monozigóticos discordantes para o DMT2, Vaag et al. (19) observaram função diminuída das células β à técnica do *clamp* hiperglicêmico, sem alteração da sensibilidade à insulina à técnica do *clamp* euglicêmico. Apesar do número pequeno de gêmeos participantes, tendo o DMT2 forte componente genético, o gêmeo discordante pode ser considerado como verdadeiro indivíduo pré-diabético. Estudos transversais com outro grupo de risco, isto é, mulheres que tiveram diabetes gestacional prévio, mostraram freqüentemente deficiência de função das

células β (20,21) e mais vezes sensibilidade à insulina normal (20,22) que diminuída (21).

Mais esclarecedores que os estudos transversais são os prospectivos ou longitudinais. Os índios Pima do Arizona (EUA) apresentam a mais alta prevalência de DMT2 de todo mundo e vivem isoladamente de outras populações, condições estas favorecedoras deste tipo de estudo. Weyer et al. (23) observaram que num período de 5 anos, 17 índios Pima progrediram de TGN para tolerância à glicose diminuída (TGD) ou desta para o DMT2. Estes foram comparados a outros 31, que se mantiveram com TGN, quanto à secreção precoce de insulina relativa ao índice de sensibilidade à insulina vigente. Ambos os grupos tiveram ganho de peso e, conseqüentemente, diminuição da sensibilidade à insulina semelhante (14 e 11%, respectivamente), mas diferiram quanto à secreção de insulina, que se elevou de 30% nos não-progressores e diminuiu de 27 a 51% nos que progrediram de TGN para TGD e de TGD para DMT2, respectivamente. Em estudos com outros grupos populacionais, como americanos de origem japonesa (24), americanos de origem mexicana - “San Antonio Heart Study” (25), e finlandeses - “Botnia Study” (26), e envolvendo grande número de participantes também demonstraram que a deterioração da tolerância à glicose foi devida à incapacidade das células β de compensar a resistência à insulina existente.

Há cerca de 9 anos realizou-se estudo semelhante àquele que envolveu indivíduos caucasianos americanos (17), compreendendo desta vez, indivíduos de tez branca e brasileiros (27). As únicas diferenças entre os dois estudos são que os brasileiros participantes eram mais jovens (média de 6 anos) e apenas 36% deles tinham ascendência européia exclusiva, a maioria resultando de uma mistura, em proporção variada, das três raças: caucasiana, negra e indígena. Provavelmente, por estas diferenças ao TOTG e ao estudo do *clamp* hiperglicêmico, os 56 pares de brasileiros com e sem parentes de 1º grau com DMT2 foram semelhantes; não se encontrou nos parentes deficiência de secreção de insulina, observada no estudo americano. Com este resultado, surgiram dois pontos de interesse a serem avaliados: **a)** reestudo dos brasileiros, parentes em 1º grau de diabéticos tipo 2; **b)** no intervalo de tempo de 9 anos alguns indivíduos devem ter diminuído sua tolerância à glicose, isto é, são progressores de: TGN

para TGD ou DMT2 e TGD para DMT2. **a)** Faz parte da história natural do DMT2 ser de aparecimento tardio e aparentemente manifesto naqueles geneticamente predispostos com o aumento da resistência à insulina e à menor capacidade de compensação pelas células β , próprias do envelhecimento (28). Assim, é de interesse reavaliar parentes em 1º grau de diabéticos tipo 2, que têm maior risco para desenvolverem o DMT2 em relação aos sem parentes, cerca de 9 anos depois. **b)** No intervalo de tempo de 9 anos alguns indivíduos devem ter diminuído sua tolerância à glicose. Embora só os indivíduos que permanecerem com TGN são adequados para a avaliação do defeito primário do DMT2: deficiência de função das células β versus deficiência de ação tecidual da insulina, os progressores são os verdadeiros pré-diabéticos por ocasião do primeiro estudo. As suas características iniciais quanto aos dados de antropometria, de secreção e de ação da insulina ao TOTG e ao estudo do *clamp* hiperglicêmico, comparativamente aos mesmos dados dos não-progressores, devem apontar para os fatores de risco para o desenvolvimento do DMT2, como relatado por estudos longitudinais prévios (23-26). Assim, dever-se-á contribuir para a melhor compreensão da patogênese do DMT2 e das suas características em grupo populacional brasileiro, uma vez que se trata de síndrome metabólica heterogênea.

Precocemente na história natural do DMT2 já se encontram disfunções das células β : **a)** diminuição (ausência ao diagnóstico de DMT2) da 1ª fase de secreção da insulina (2,14,17,29-31); **b)** diminuição da 2ª fase de secreção da insulina (2,14,17,30,31); **c)** alterações dos pulsos rápidos e das oscilações ultradianas da secreção de insulina (2,14,32); **d)** menor conversão da pró-insulina em insulina (32,35).

As disfunções das células β são decorrentes de lesões nestas células, descritas previamente e mais recentemente, por Del Gerra et al. (2) em estudo amplo, envolvendo também alterações moleculares. Embora haja redução de 40 a 60% da massa de células β nos indivíduos com DMT2, em parte por depósito de substância amilóide, as disfunções destas células são resultantes principalmente de alterações primárias metabólicas e moleculares (1,2,35). A glico- e a lipotoxicidade são danosas à células β , a primeira por dessensibilização destas

células e ambas por apoptose das células β , causada por radicais oxidantes e ativação da cascata da caspase (1,32,35). Nas células β de indivíduos com DMT2 o processo de apoptose está aumentado, enquanto o de regeneração está diminuído (1,35). A oxidação da glicose pelas células β estava diminuída, estando associada à diminuição da expressão dos transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT2) e da glicoquinase (2). Houve redução de 30% da proteína adenosina 5' monofosfato quinase ativada em relação à total ($AMPK_a/AMPK_t$), diminuição de fatores de transcrição (observada pela expressão do seu RNA-m) e da expressão da insulina (2). Por outro lado, houve aumento dos marcadores de estresse oxidativo, que se correlacionaram inversamente com a secreção de insulina (2).

A diminuição da sensibilidade tecidual à insulina é progressiva até o diagnóstico de DMT2, sendo a partir daí constante, enquanto a secreção de insulina diminui progressivamente (1,35). A resistência à insulina no fígado resulta em aumento da produção endógena de glicose, contribuindo para a elevação da glicemia de jejum. A resistência à insulina pelos tecidos muscular, adiposo e esplâncnico causa menor captação de glicose, contribuindo para a hiperglicemia pós-prandial (14). No processo de resistência à insulina manifestado pelo indivíduo com DMT2 estão envolvidas três vias de sinalização da insulina: 1) a da fosfoinositol-3-quinase (PI3K), que resulta na translocação do transportador de glicose presente nos tecidos muscular e adiposo (GLUT 4) para a membrana plasmática, síntese de glicogênio, lipogênese e síntese de proteínas; 2) a do complexo: proteína adaptadora ao receptor da insulina ativado - CAP do protooncogene - Cb1, com ativação da proteína ligadora da GTP pequena - Tc10 (CAP/Cb1/Tc10), que promove a translocação do GLUT 4 para a membrana plasmática e a captação de glicose; 3) a da proteína mitogênica quinase ativada (MAPK), que é responsável pela proliferação celular e aumento da captação de glicose por meio do GLUT 4 (36). Os mecanismos envolvidos nos diferentes graus de bloqueio destas vias são: hiperinsulinemia; hiperglicemia; elevação sérica dos ácidos graxos livres; interleucinas 1 e 6 (IL1 e IL6) e fator de necrose tumoral α (TNF α), que são agentes oxidantes; glicação da insulina; glicação do substrato do receptor da insulina 1 (IRS-1) e das várias proteínas da cascata de fosforilação das vias de sinalização da insulina pela glicosamina (36).

Nenhum dos distúrbios de secreção e ação da insulina acima descritos, entretanto, pode ser considerado o defeito primário na maioria dos indivíduos acometidos pelo DMT2.

Frente ao acima exposto, propor-se o reestudo de indivíduos de risco para o DMT2 após 5 a 10 anos, uma vez que o DMT2 é de aparecimento mais tardio.

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é, portanto, compreender melhor a patogênese do DMT2, avaliando-se:

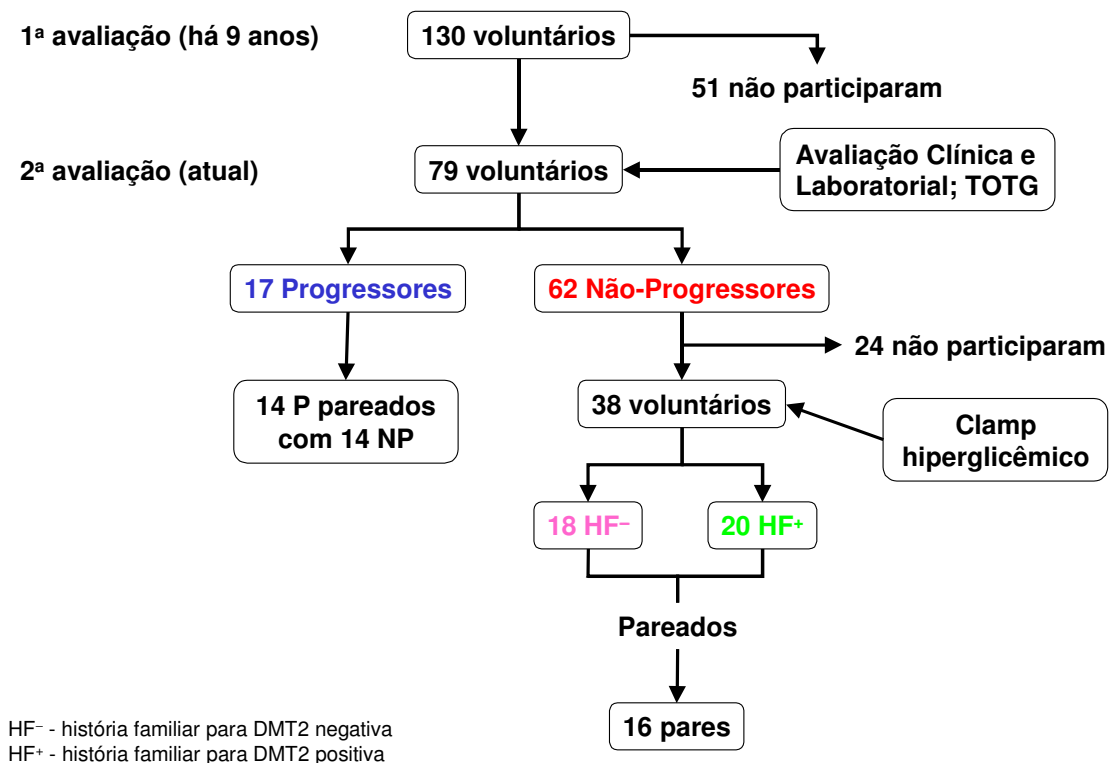
- I) parentes em 1º grau de indivíduos com DMT2, após cerca de 9 anos;
- II) indivíduos que progrediram da tolerância normal à glicose para a tolerância diminuída à glicose ou DMT2.

INDIVÍDUOS E MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP (Anexo I), os voluntários do primeiro estudo avaliados quanto ao defeito primário do DMT2 por meio do TOTG e *clamp* hiperglicêmico, há cerca de nove anos, e que eram TGN ou TGD (n=130), foram convidados a participar de uma reavaliação quanto à tolerância à glicose.

Os critérios de inclusão eram: 1) os voluntários deveriam estar desejosos de participar do estudo e, após seu esclarecimento detalhado quanto aos procedimentos, assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo IIa e b); 2) não estarem acometidos de doença aguda; 3) não serem portadores de doenças crônicas tais como hipertensão arterial, insuficiências cardíaca, renal ou hepática e anemia; 4) não estarem em uso de medicações que sabidamente interferem no metabolismo da glicose (diuréticos tiazídicos, anticoncepcionais, β -bloqueadores, corticoesteróides, etc.); 5) mulheres em idade fértil terem comprovada a ausência de gravidez.

O organograma do estudo compreende:



Dos 130 indivíduos, 79 voluntários se adequaram para realizar o TOTG.

Dentre os que não participaram desta avaliação: n=21 (16,1%) mudaram de endereço, n=14 (10,8%) não quiseram participar e n=16 (12,3%) não se adequaram aos critérios de inclusão. As características iniciais avaliadas há nove anos dos indivíduos que não participaram não diferiam daquelas apresentadas pelos participantes.

I. Características Iniciais e Evolutivas de Indivíduos Progressores (P) e Não-Progressores (NP) na Tolerância à Glicose

Os 79 indivíduos foram convidados a uma primeira visita à qual compareciam ao Laboratório de Endocrinologia e Metabologia, às sete horas da manhã, tendo observado jejum noturno de dez a doze horas, e três dias precedentes de uma dieta contendo no mínimo 250 gramas de carboidratos diários.

Nesta visita, era realizada avaliação clínica, compreendendo anamnese sobre as intercorrências ocorridas no espaço de tempo entre o primeiro estudo e esta avaliação, tais como uso de medicações, aparecimento de doenças, ocorrência de gestações e se estas tiveram algum problema, história de novos familiares com diabetes e mudanças no estilo de vida (tabagismo, alterações no padrão alimentar e da atividade física) (Anexo IIc).

Também era realizado o exame físico completo, dando-se ênfase aos dados antropométricos, tais como medida do peso, da altura, da circunferência da cintura (CC) e do quadril e da pressão arterial (PA), que eram realizadas com roupas leves e sem sapatos.

Em seguida, era colhida uma amostra de sangue e urina para avaliação laboratorial que constava de dosagem da glicose, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), perfil lipídico, eletrólitos, ácido úrico, provas de função renal e hepática, TSH, T4 livre, hemograma e urina tipo I.

Esta visita ainda incluía o TOTG (ver no item Técnica).

Diante dos resultados obtidos com o TOTG os pacientes foram divididos em dois grupos: progressores: n=17 (21,5%) e não-progressores: n=62 (78,5%) e, considerando-se apenas os que inicialmente tinham TGN, os indivíduos dos dois grupos foram pareados quanto a: gênero, idade, índice de massa corpórea (IMC), CC e relação cintura-quadril (C/Q). Obtiveram-se 14 pares de indivíduos e avaliaram-se os dados demográficos, do TOTG e do *clamp* hiperglicêmico, obtidos há cerca de nove anos.

Outro estudo foi feito com todos os participantes progressores (n=17) e não-progressores (n=62): analisaram-se a diferença de valores das medidas antropométricas e das variáveis obtidas durante o TOTG nos dois momentos de estudo, há nove anos e atualmente.

II. Estudo Transversal e Prospectivo de Parentes em Primeiro Grau de indivíduos com DMT2 (HF⁺) e Não-Parentes (HF⁻)

Os indivíduos que atualmente se apresentavam com TGN e IMC <30kg/m² eram convidados para uma segunda visita em que os participantes eram submetidos ao *clamp* hiperglicêmico, de acordo com DeFronzo et al. (38), dentro de um intervalo de tempo que variou de 2 a 4 semanas após o TOTG. Somente 44 se adequaram aos critérios estabelecidos, contudo, seis não quiseram participar deste segundo teste, restando 38 participantes.

Também neste estudo, outra avaliação foi feita com todos os participantes com história familiar positiva: n=20 e história familiar negativa: n=18. Analisou-se a diferença de valores das medidas antropométricas e das variáveis obtidas durante o TOTG e durante o *clamp* hiperglicêmico nos dois momentos de estudo, há nove anos e atualmente.

Para o procedimento do *clamp* hiperglicêmico descrito no item técnicas, cada voluntário comparecia ao Laboratório às sete horas, tendo observado as mesmas condições exigidas para o TOTG.

Cada participante era classificado como parente em primeiro grau de portadores de DMT2 (HF⁺) e não-parente (HF⁻) e era pareado, levando-se em consideração o gênero, idade, IMC, CC e C/Q, obtendo-se 16 pares, que foram

estudados comparativamente quanto aos dados antropométricos, do TOTG e do *clamp* hiperglicêmico.

Técnicas:

- TOTG:
 - ◆ Após a coleta basal de sangue, o participante ingeria 75 g de glicose dissolvidas em 300 mL de água gelada, contendo algumas gotas de limão, em no máximo 5 minutos, de acordo com *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (37). A cada 30 minutos, por 2 horas, eram colhidas amostras de sangue para dosagem de: glicose, insulina e pró-insulina plasmáticas. Após a realização do teste, era oferecida uma refeição.

- *Clamp* hiperglicêmico:
 - ◆ Com o participante em decúbito dorsal confortável, uma cânula era introduzida em sentido retrógrado numa veia superficial da mão e mantida pérvia por infusão contínua de solução fisiológica. A mão era mantida aquecida (temperatura de 60°C), por almofada térmica, para arterialização do sangue (39-41). As amostras de sangue eram obtidas deste acesso venoso após estabilização, a cada 15 minutos na primeira meia hora, considerado período basal. E, a cada 2,5 minutos nos primeiros 10 minutos e depois a cada 5,0 minutos até completar 180 minutos, de infusão de solução de glicose hipertônica. Uma outra cânula era introduzida numa veia da fossa ante-cubital contra-lateral, para infusão de solução glicosada. Para esta infusão era utilizada uma bomba (Harvard Apparatus Co., Southnatick, MA, EUA), iniciando-se com uma dose em *bolus* (em mL = $2 \times \{[\text{peso (kg)} \times 1,5 \times (180 \text{ mg/dL} - \text{glicose plasmática basal (mg/dL)})] / 10^3\}$), que era seguida por velocidade variável de infusão de glicose, na dependência dos níveis da

glicemia plasmática, cujo objetivo era se atingir agudamente e manter o nível glicêmico de 180 mg/dL.

- ◆ A glicose plasmática era medida em todas amostras; a insulina (não específica) e a pró-insulina (intacta) plasmáticas eram medidas nas mesmas amostras para dosagem da glicemia no período basal e nos primeiros 20 minutos de infusão de glicose, e depois, a cada 20 minutos.
- ◆ Após este teste também era oferecida uma refeição.

Cálculos:

- **TOTG:**

- ◆ O Índice Insulinogênico era calculado como a relação do incremento da insulina plasmática de 30 minutos após a sobrecarga oral de glicose pelo incremento da concentração glicêmica no mesmo período ($\Delta\text{Insulina}_{30\text{min}}/\Delta\text{glicose}_{30\text{ minutos}}$) (42), e é considerado como expressão da fase precoce da secreção de insulina.
- ◆ A Área Sob a Curva (ASC) foi calculada pela técnica de integração numérica, conhecida como fórmula dos trapézios (43), considerando-se a área total (ASCT) de 0 a 120 minutos, e aquela acima do valor de jejum (ΔASC).

- **Clamp hiperglicêmico:**

- ◆ A 1ª fase (fase aguda/rápida) da secreção de insulina (1ªFSI) era calculada como a soma da concentração plasmática de insulina nos tempos: 2,5, 5,0, 7,5 e 10,0 minutos do *clamp* hiperglicêmico (17,31,38) ou menos usado a 1ª FSI pico, que é o maior valor da insulina plasmática atingido nos primeiros 10 minutos.
- ◆ A 2ª fase (fase tardia) da secreção de insulina (2ªFSI) era considerada como a concentração plasmática média da insulina durante a última

hora do *clamp* hiperglicêmico, quando se espera ter níveis plasmáticos de insulina estáveis (17,31,38).

- ◆ A sensibilidade à insulina era expressa como índice de sensibilidade à insulina (ISI) e calculada dividindo a taxa de infusão de glicose média (TIG), durante a última hora do *clamp* pela concentração plasmática média de insulina durante o mesmo período (17,31,38). Sob condições estáveis de hiperglicemia (3ª hora do *clamp*), a TIG representa a quantidade de glicose que era metabolizada pelos tecidos, desde que a produção endógena de glicose esteja supressa. Este valor dividido pela resposta insulínica no plasma (2ª fase de secreção de insulina) fornece uma estimativa da sensibilidade tissular à insulina endógena (ISI) (17,31,38). A sensibilidade à insulina assim calculada, tem sido mostrada ter ótima correlação com o mesmo parâmetro obtido pelo *clamp* euglicêmico/hiperinsulinêmico, que é considerado o método padrão-ouro de avaliação da sensibilidade à insulina (44).
- ◆ Adicionalmente, a secreção de insulina era avaliada em função da sensibilidade à insulina por meio do índice de disposição, o qual é o produto da 1ª FSI pelo ISI ($1^{\text{a}} \text{FSI} \times \text{ISI} = k$) e representado graficamente por uma curva hiperbólica (45).

Métodos

Durante a primeira visita cada participante era questionado sobre mudanças de hábitos de vida, tais como: na alimentação: restrições alimentares; na aquisição de vícios: uso moderado de álcool (15 doses semanais para homens e 10 doses semanais para mulheres) (46), ou tabagismo (uso de um ou mais cigarros nos últimos 30 dias) (47) e na prática de atividade física: maior sedentarismo (48) (Anexo IIc).

As medidas de peso e altura eram realizadas por meio de balança antropométrica (Filizzola, Brasil).

A CC e a circunferência do quadril eram medidas utilizando-se uma fita métrica maleável, inextensível e com graduação milimétrica e o participante

em posição ortostática. Para a medida da cintura considerou-se o menor valor entre o último arco costal e a crista ilíaca e para a do quadril, o maior valor da região glútea (49).

A PA era medida duas vezes pelo método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro (Welch Allyn - Tyco[®] Aneroids - NY-EUA) e estetoscópio (Littmann[™] Cardiology III - 3M Health Care - EUA) e considerou-se o valor médio das medidas. Cada participante permanecia previamente à mensuração em posição sentada, por no mínimo dez minutos de repouso. A pressão sistólica era definida como os primeiros sons acompanhando a frequência cardíaca e a pressão diastólica no silenciar destes sons (50).

A glicose plasmática era determinada pelo método da glicose oxidase (Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA).

A amostra de sangue para as dosagens bioquímicas era coletada em tubo com gel separador e era centrifugada a 3000 rpm por dez minutos e medida pelo autoanalisador de multicanais (Ortho Clinical Diagnosis, Johnson & Johnson, NY, EUA). Exame realizado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

A amostra de sangue para avaliação do hemograma foi colocada em tubo com EDTA e medida pelo aparelho Petra 80 MDSS Technology ABX Horiba Diagnostics - MontPellier, França. Exame realizado no Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

A HbA_{1c} era dosada pelo método de cromatografia de troca iônica (kit Labtest, Minas Gerais- Brasil). Por este método, obtinham-se inicialmente os valores da hemoglobina glicada total, e destes calculavam-se os seus 80% que correspondem aos respectivos valores da HbA_{1c}, segundo Sachs (51). Valores referentes à faixa de normalidade relatada pelo método eram de 4,2 a 6,4%; o erro intra-ensaio era de 1,9% (52).

Os hormônios tireoidianos eram dosados pela técnica da quimioluminescência, com o kit comercial da DPC (*Diagnostic Products Corporation, CA, EUA*). Os valores de referência para o TSH eram de 0,4 -4,0 μ UI/mL e para o T4 livre, 0,8 -1,9 ng/dL. Exame realizado no Laboratório de

Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

A amostra de urina foi colhida em frasco estéril e analisado por meio do aparelho Uriyxon 300 - Düren, Alemanha. Exame realizado no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

A insulina plasmática era dosada pela técnica do radioimunoensaio (RIE) de fase sólida, com o *kit* comercial da *DPC (Diagnostic Products Corporation, CA, EUA)*. Com valores de referência de 5,3 a 200 μ UI/mL e coeficiente de variação (CV) intra-ensaio de 5-10% e interensaio de 4,9-10%.

A pró-insulina intacta plasmática era medida pelo ensaio imunoenzimático, empregando-se os *kits* comerciais da *DAKO* Diagnostics (DakoCytomation, Cambridge Shire, UK), com limite de detecção de < 0,5 pmol/L, faixa de normalidade de 4,67 - 45,1 pmol/L e coeficiente de variação (CV) intra-ensaio de 5,1-7,5% e inter-ensaio de 4,8-5,5%.

As dosagens referentes ao metabolismo da glicose foram realizadas no Laboratório de Pesquisa, sendo as de cada participante medidas num mesmo ensaio e em duplicata.

Análise Estatística

Para a comparação entre os grupos quanto às características clínicas e bioquímicas basais nos estudos transversais, foi aplicado o teste t de Student quando a variável mostrou aderência à distribuição normal e procedimento não-paramétrico de Mann-Whitney quando não foi encontrada a aderência (53).

Apenas quanto à comparação entre os grupos para a variável tabagismo, utilizou-se o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais (54,55).

A comparação entre os grupos quanto às variáveis analisadas nos estudos prospectivos foi realizada pela análise de variância para o modelo de medidas repetidas (RMANOVA). Quando a variável mostrou-se aderente à distribuição normal de probabilidade, utilizou-se o procedimento paramétrico;

caso a variável tivesse ausência de aderência, optou-se pelo procedimento não-paramétrico (56).

Para o estudo comparativo da variação das características clínicas e bioquímicas basais entre os grupos, no intervalo de tempo considerado, empregou-se o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para as variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente (53).

Foram utilizadas letras minúsculas para indicar os resultados significativos das comparações entre grupos, fixada a categoria de resposta e, letras maiúsculas nas comparações das categorias de respostas dentro do grupo. Para a interpretação das letras, deve-se proceder da seguinte maneira:

1. duas medidas descritivas seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração;
2. duas medidas descritivas seguidas de pelo menos uma mesma letra maiúscula não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

As variáveis paramétricas foram apresentadas como média e desvio-padrão (ou erro-padrão) e as não-paramétricas, pela mediana e semi-amplitude interquartílica (53).

Foi aplicado o modelo hiperbólico na demonstração gráfica do índice de disposição, para avaliação dos grupos Progressor versus Não-Progressor e História Familiar Positiva versus História Familiar Negativa para DMT2.

Todas as conclusões no presente estudo foram realizadas considerando-se significância de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Durante o intervalo de tempo de cerca de nove anos, todos os participantes haviam mantido seus hábitos de vida; não desenvolveram doenças crônicas comprometedoras do estado geral; não estavam em uso de medicamentos que sabidamente interferem no metabolismo da glicose. Houve apenas algumas gestações e diagnóstico de DMT2 em alguns parentes.

I) Características iniciais e evolutivas de indivíduos progressores (P) e não-progressores (NP) na tolerância à glicose

IA. Avaliação comparativa entre os grupos, há cerca de 9 anos:

Dos 79 participantes, 62 foram classificados como não-progressores, apresentando a seguinte evolução no intervalo de tempo entre esta avaliação e a inicial: 55 TGN → TGN, 4 TGD → TGD, 3 TGD → TGN. E, 17 foram classificados como progressores, devido à evolução da tolerância à glicose apresentada durante o intervalo de tempo entre esta avaliação e a inicial: 11 TGN → TGD; 3 TGN → DMT2; 3 TGD → DMT2.

Somente com indivíduos que eram inicialmente TGN, fez-se o pareamento comparando progressores e não-progressores e obtiveram-se 14 pares.

Os principais dados clínicos e bioquímicos destes pares são apresentados na Tabela IA1.

O grupo progressor apresentou maior frequência de história familiar positiva para DMT2 ($P < 0,01$).

Quanto às variáveis demográficas, como intencionalmente se fez o pareamento, os dois grupos são semelhantes, exceto quanto à C/Q, que foi maior nos progressores. A PA também foi semelhante nos dois grupos.

Quanto aos dados laboratoriais basais, não houve diferença significativa entre os grupos.

Ao TOTG, o grupo progressor apresentava glicemia de jejum semelhante ao grupo não-progressor; contudo, os valores da glicemia nos tempos 90 e 120 minutos, após a sobrecarga oral de glicose, foram maiores nos

progressores (Tabela IA2 - Anexo III; Figura IA1A). Apesar da curva glicêmica ter sido mais elevada nos progressores, não houve diferença entre os dois grupos quanto aos valores da insulina plasmática (Tabela IA3 - Anexo III; Figura IA1B).

Quando avaliaram-se as áreas sob a curva da glicose e da insulina plasmáticas, somente a total da glicose (ASCT glicose) foi maior no grupo progressor (Tabela IA4 - Anexo IV; Figura IA2). Também não houve diferença entre os dois grupos quanto à razão entre as áreas totais e corrigidas da insulina e da glicose plasmáticas e do índice insulinogênico (Tabela IA4 - Anexo IV; Figura IA3).

Os experimentos do *clamp* hiperglicêmico foram bem sucedidos e semelhantes para os dois grupos (Tabela IA5 - Anexo IV; Figura IA4).

Ao *clamp* hiperglicêmico, a 1ªFSI, tanto expressa como pico ou somatória, a TIG e o índice de disposição foram significativamente menores no grupo progressor (Tabela IA5 - Anexo IV; Figuras IA4, IA5 e IA6). Por outro lado, não houve diferenças entre os grupos quanto à 2ªFSI e ISI (Tabela IA5 - Anexo IV; Figuras IA4 e IA5).

Tabela IA1. Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos.

Característica	Grupo		Valor P
	P (n=14)	NP (n=14)	
Intervalo de tempo (meses)*	104 ± 22	113 ± 3	>0,05
Gênero (F/M)	14/0	14/0	—
Idade (anos)*	33 ± 5	34 ± 6	>0,05
Nº de gestações	2 ± 1	3 ± 1	>0,05
Tabagismo (%)	57	36	>0,05
História familiar DMT2 (%)	71	36	<0,01
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 2,4	25,9 ± 3,9	>0,05
Cintura (cm)	81,4 ± 6,6	80,8 ± 5,6	>0,05
C/Q	0,82 ± 0,04	0,79 ± 0,03	<0,05
PA sistólica (mmHg)*	108 ± 5	100 ± 8	>0,05
PA diastólica (mmHg)*	70 ± 5	70 ± 8	>0,05
Glicose plasma jejum (mmol/L)	5,0 ± 0,6	4,7 ± 0,6	>0,05
(mg/dL)	91 ± 11	84 ± 10	
Insulina plasma jejum (pmol/L)**	1,86 ± 0,24	1,76 ± 0,25	>0,05
HbA _{1c} (%)	5,3 ± 0,5	5,0 ± 0,5	>0,05
CT – HDL (mg/dL)	147 ± 32	148 ± 60	>0,05
LDL-C (mg/dL)	124 ± 33	124 ± 35	>0,05
HDL-C (mg/dL)	44 ± 30	35 ± 8	>0,05
Triglicérides (mg/dL)	117 ± 47	116 ± 60	>0,05

Média ± desvio padrão; * Mediana ± semi-amplitude interquartilica; ** dados com transformação logarítmica; teste t de Student, teste de Mann-Whitney e teste de Goodmann;. IMC: índice de massa corpórea; C/Q: relação cintura-quadril, PA: pressão arterial; CT:colesterol total; HDL-C: colesterol de alta densidade; LDL-C: colesterol de baixa densidade.

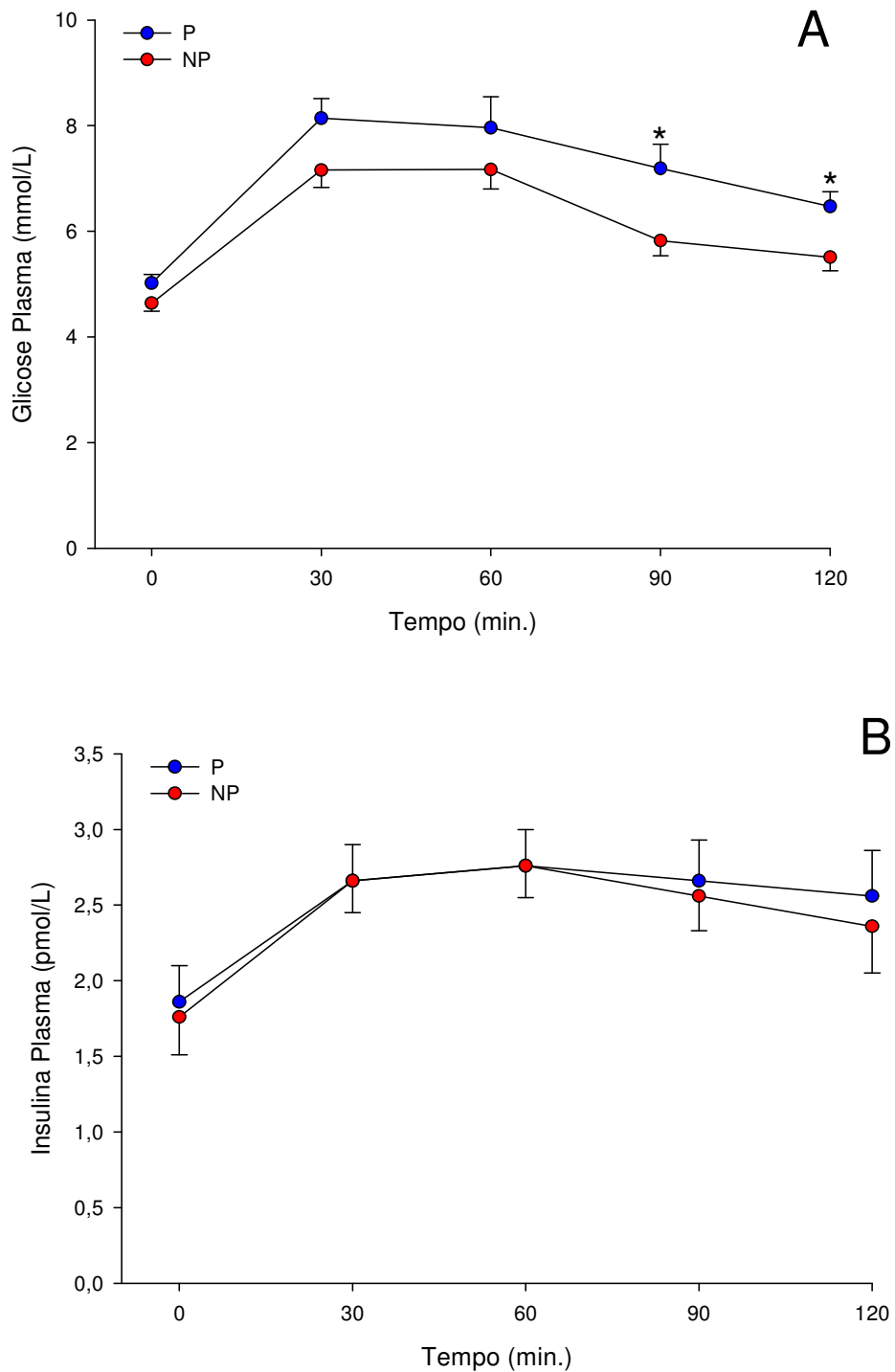


Figura IA1 - Resposta da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. Dados expressos em média \pm erro-padrão para glicose plasmática e média \pm desvio-padrão para insulina plasmática; para cada grupo de 14 indivíduos. *:P<0,05.

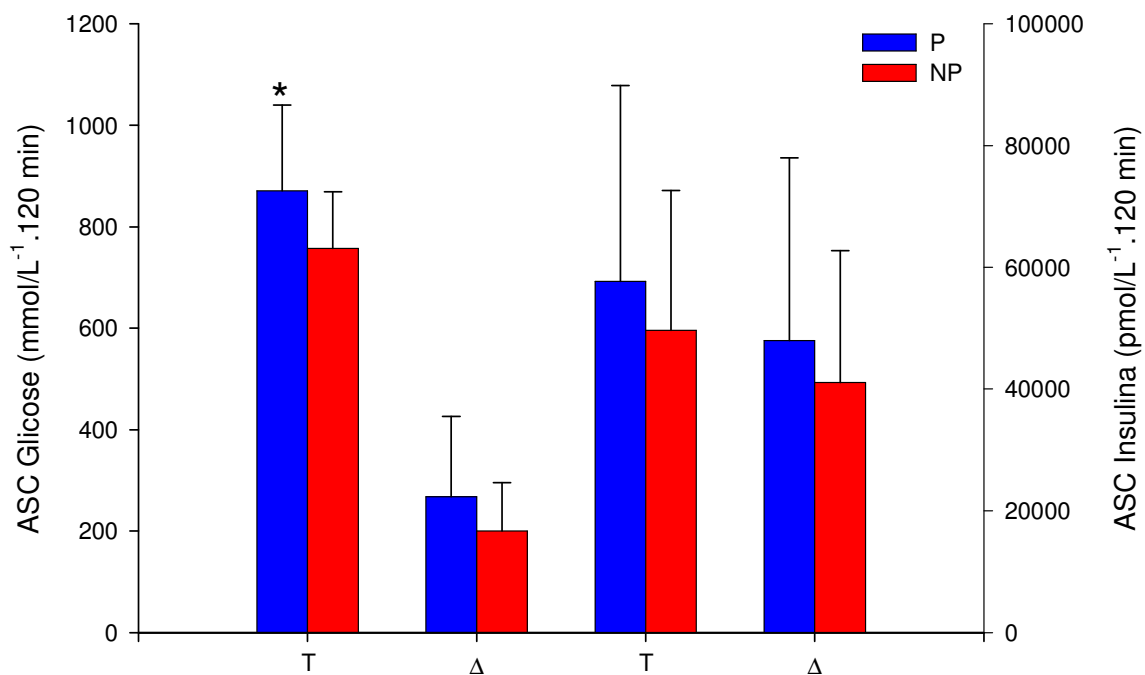


Figura IA2 –Área total sob a curva (ASCT) da glicose e da insulina plasmáticas e área sob a curva a partir dos valores basais (Δ ASC) para a glicose e a insulina plasmáticas, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. Dados expressos em média \pm desvio-padrão, para cada grupo de 14 indivíduos. *:P<0,05.

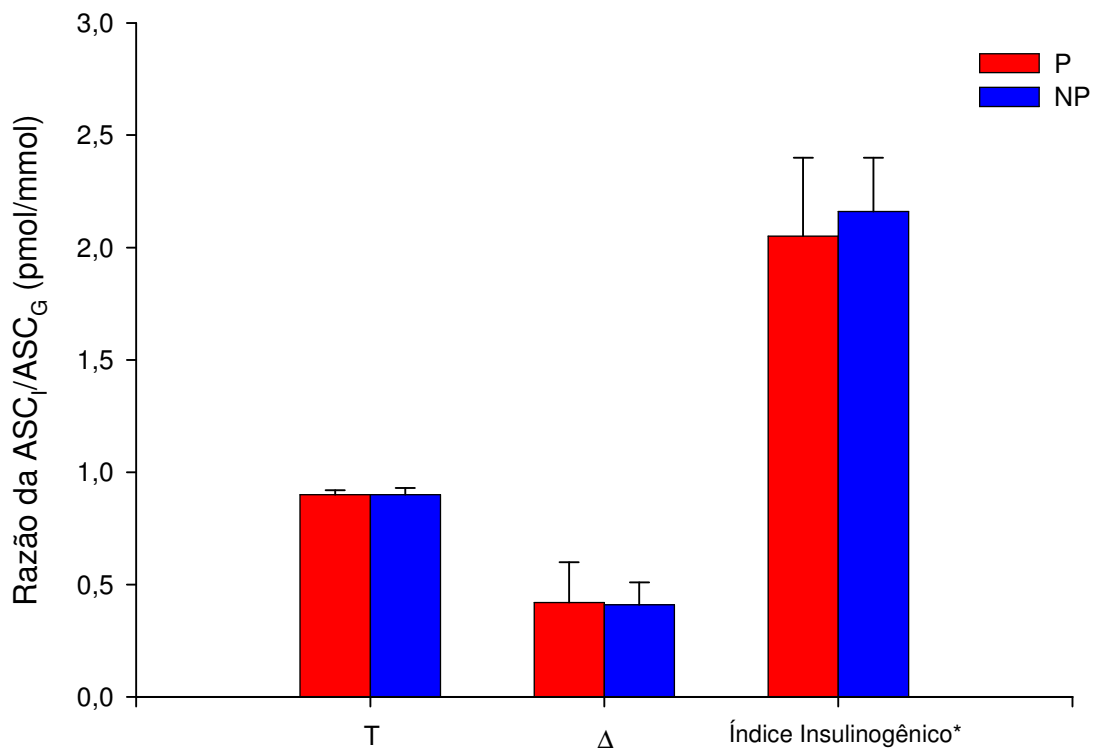


Figura IA3 – Razão entre a área total sob a curva da insulina plasmática e a da glicose plasmática (ASCTI/ASCTG), razão entre a área sob a curva a partir dos valores basais da insulina plasmática e a da glicose plasmática (Δ ASCI/ Δ ASCG) e índice insulinogênico, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. *Dados com transformação logarítmica; Média \pm desvio-padrão; teste t de Student.

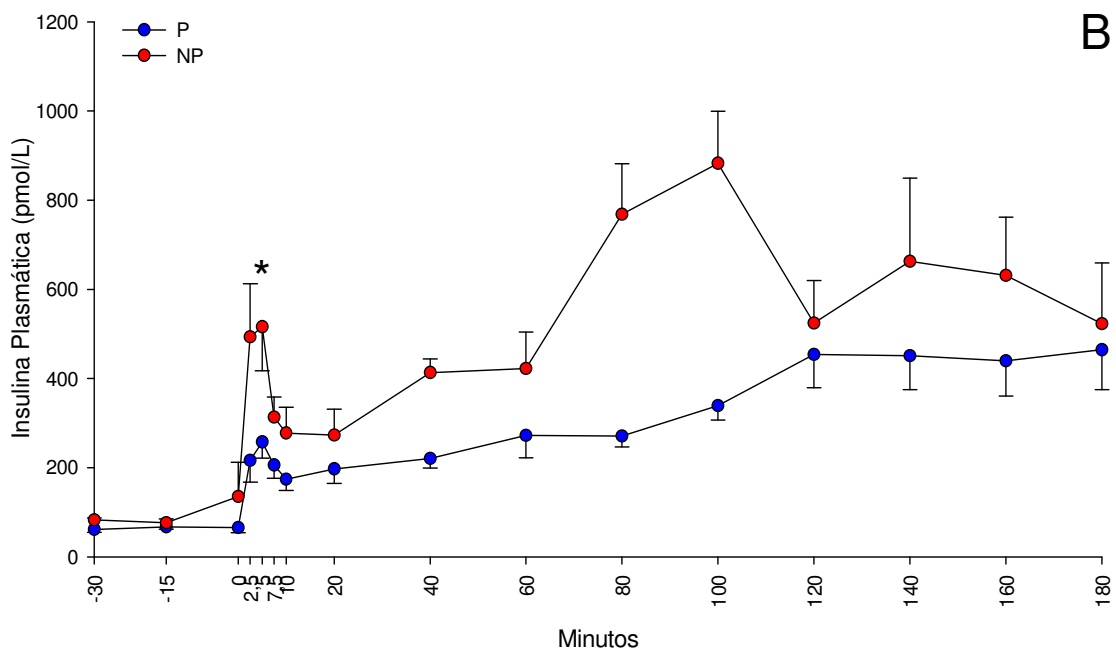
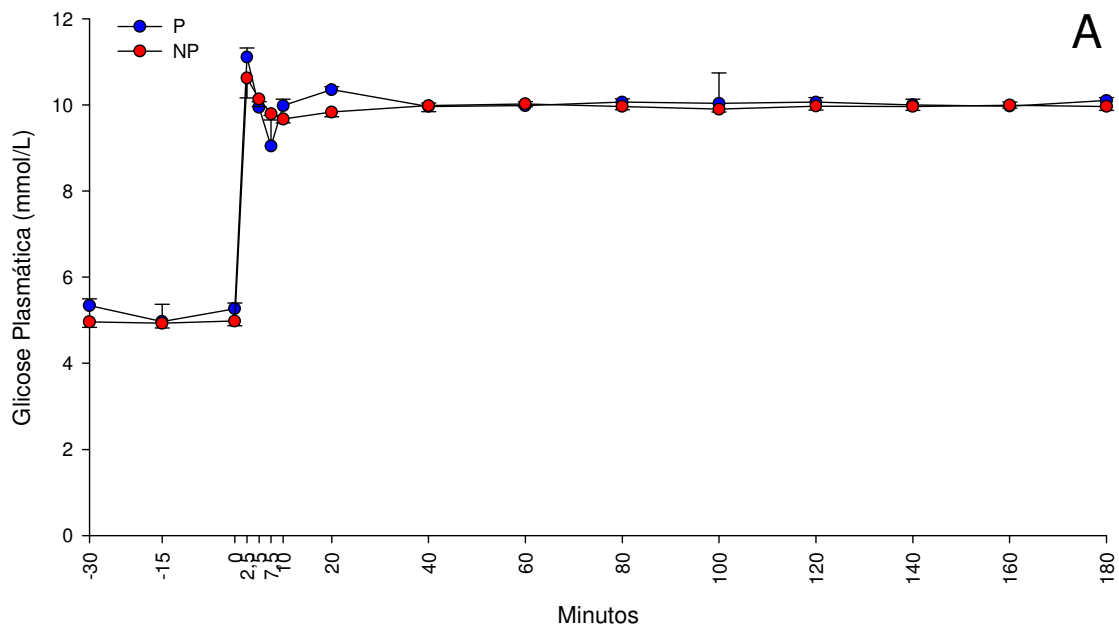


Figura IA4 –Resposta da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas durante o *clamp* hiperglicêmico, comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos. Dados expressos em média \pm erro-padrão, para cada grupo de 14 indivíduos, * $p < 0,01$.

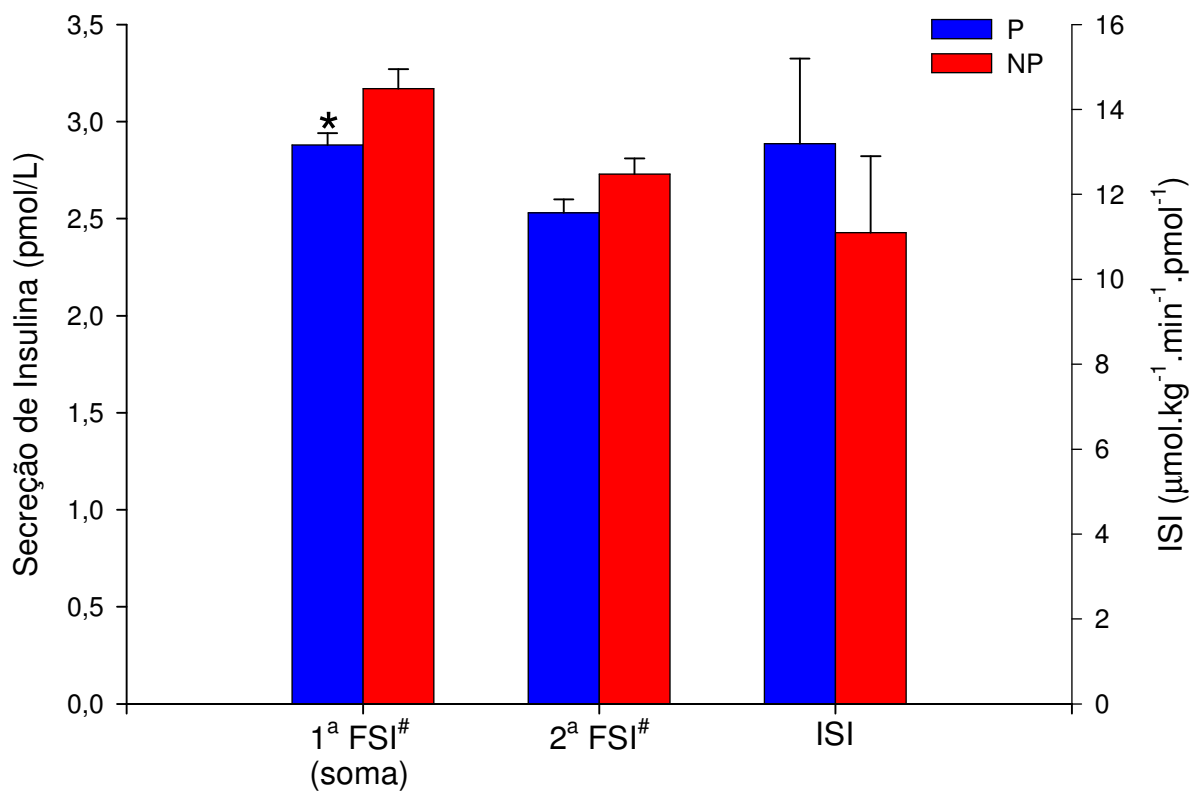


Figura IA5 –Primeira (1ª FSI: soma) e segunda (2ª FSI) fases de secreção de insulina e índice de sensibilidade à insulina (ISI) comparando os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há 9 anos, durante o *clamp* hiperglicêmico. Dados expressos em média \pm erro-padrão e #transformação logarítmica, para cada grupo de 14 indivíduos. *:P<0,02.

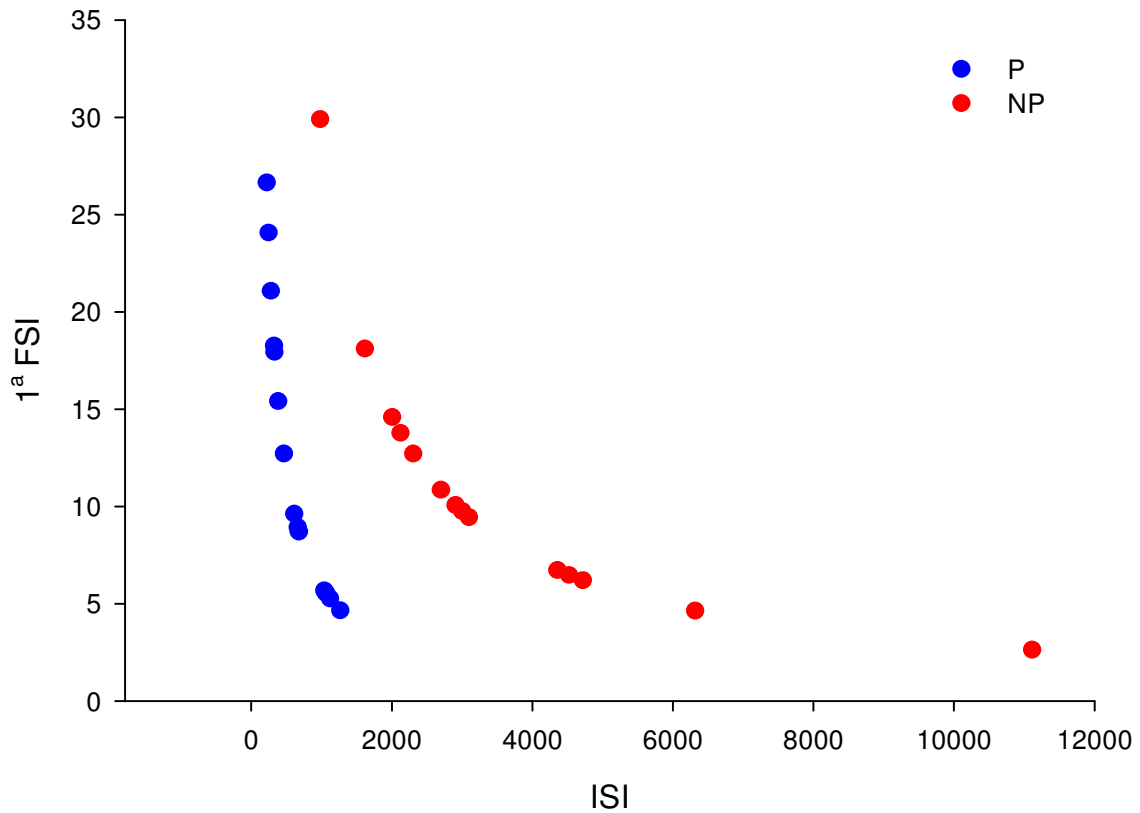


Figura IA6 –Índice de Disposição comparando grupos progressor (P) e não-progressor (NP), durante o *clamp* hiperglicêmico, realizado há cerca de 9 anos. Dados expressos em média \pm desvio-padrão, para cada grupo de 14 indivíduos. ISI: índice de sensibilidade à insulina; 1ª FSI: primeira fase de secreção de insulina. Modelo Hiperbólico: P: $1^a \text{ FSI} = 260,464 + 5646,650 / \text{ISI}$; $p < 0,0005$; $r^2 = 0,6498$; NP: $1^a \text{ FSI} = -1624,380 + 30911,700 / \text{ISI}$; $p < 0,0001$; $r^2 = 0,8502$.

IB. Avaliação prospectiva dos grupos progressores (P) e não-progressores (NP) quanto à tolerância à glicose:

Durante o período de 9 anos, ambos os grupos apresentaram ganho de peso, contudo, quando comparamos os grupos não houve diferença. O mesmo ocorreu com a CC e a C/Q (Tabela 1B1).

A pressão arterial sistólica foi maior na segunda avaliação apenas para o grupo NP. Não houve diferença quanto à pressão diastólica, para ambos os grupos (Tabela 1B1). A variação da pressão arterial sistólica e diastólica foi semelhante ao longo do tempo entre os dois grupos.

A glicemia de jejum elevou-se significativamente com o tempo, para os grupos, sendo, todavia, significativamente maior no grupo progressor em ambos os momentos e quanto ao seu acréscimo durante o período de tempo considerado (Tabela 1B2).

A insulina plasmática de jejum não se alterou no intervalo de tempo considerado para os 2 grupos.

A HbA_{1c} elevou-se significativamente para ambos os grupos, no intervalo de tempo considerado.

Quanto ao perfil lipídico, os triglicérides elevaram-se significativamente no decorrer dos 9 anos para os 2 grupos e a variação percentual, para o HDL-C foi maior no grupo não-progressor (Tabela 1B2).

A curva glicêmica, durante o TOTG, não se alterou para os não-progressores e se elevou significativamente para os progressores, no intervalo de tempo de 9 anos. Tanto na primeira como na segunda avaliação, os valores glicêmicos foram significativamente maiores para os progressores em relação aos não-progressores (Tabelas 1B3 e 1B3'- Anexo V, Figura 1B1).

A curva insulinêmica após a ingestão de glicose não se modificou no intervalo de tempo considerado para os 2 grupos. Na segunda avaliação (atual), os valores da insulina plasmática na última hora do TOTG foi significativamente mais elevada, havendo inclusive, pico mais tardio, isto é, aos 90 minutos versus 60 minutos no grupo dos progressores (Tabela 1B4 - Anexo VI, Figura 1B1).

No período de aproximadamente 9 anos, enquanto no grupo dos não-progressores não houve mudanças quanto as áreas totais e acima do basal da glicose e da insulina plasmática, de suas razões e do índice insulínogênico, no grupo dos progressores houve aumento significativo das áreas da glicose plasmática e sem alteração das áreas da insulina plasmática, com conseqüente diminuição da razão total e dos primeiros 30 minutos do TOTG entre a insulina e a glicose plasmáticas (Tabela IB5 - Anexo VI e Figuras IB2 e IB3).

Tabela IB1. Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto às características demográficas.

Característica		Grupo		Valor P
		P (n=17)	NP (n=62)	
Gênero (F/M)		17/0	58/4	-
Idade (anos)	1ª Avaliação	34 ± 7 ^A	37 ± 7 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	41 ± 8 ^B	45 ± 7 ^B	<0,05
Δ idade	Δ (anos)	8 ± 3	9 ± 1	> 0,05
IMC (kg/m ²)	1ª Avaliação	25,8 ± 2,3 ^A	25,8 ± 3,3 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	27,9 ± 3,0 ^B	27,2 ± 3,3 ^B	>0,05
Δ IMC*	Δ (kg/m ²)	2,0 ± 1,5	2,0 ± 1,0	>0,05
Circ. Cintura (cm)	1ª Avaliação	81,7 ± 6,3 ^A	79,6 ± 8,9 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	84,5 ± 7,2 ^B	81,9 ± 8,0 ^B	>0,05
Δ CC*	Δ (cm)	1,5 ± 3,0	3,0 ± 2,0	>0,05
C/Q	1ª Avaliação	0,82 ± 0,04 ^A	0,79 ± 0,05 ^A	<0,05
	2ª Avaliação	0,84 ± 0,05 ^B	0,82 ± 0,05 ^B	>0,05
Δ C/Q*	Δ	0,01 ± 0,03	0,03 ± 0,02	>0,05
PA Sistólica (mmHg)	1ª Avaliação	107 ± 11 ^A	106 ± 13 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	112 ± 13 ^A	112 ± 16 ^B	>0,05
Δ PA sistólica*	Δ (mmHg)	10 ± 8	10 ± 9	>0,05
PA Diastólica (mmHg)	1ª Avaliação	71 ± 8 ^A	72 ± 9 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	75 ± 13 ^A	71 ± 11 ^A	>0,05
Δ PA diastólica*	Δ (mmHg)	10 ± 8	10 ± 5	>0,05

Média ± desvio-padrão, *mediana ± semi-amplitude interquartílica, RMANOVA, teste t Student, teste de Mann-Whitney. Letras expressam a comparação entre os momentos da avaliação. IMC: índice de massa corpórea; C/Q: razão cintura-quadril; PA: Pressão Arterial.

Tabela IB2. Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-Progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto às características laboratoriais basais e seu percentual de variação.

Característica		Grupo		Valor P
		P (n=17)	NP (n=62)	
Glicose plasma jejum (mmol/L) (mg/dL)	1ª Avaliação	5,2 ± 0,6 ^A (93 ± 12)	4,8 ± 0,6 ^A (86 ± 10)	<0,05
	2ª Avaliação	5,7 ± 0,9 ^B (102 ± 17)	5,1 ± 0,6 ^B (92 ± 12)	<0,05
	Δ (mmol/L)	0,9 ± 1,0	0,4 ± 0,7	<0,05
	Δ (mg/dL)	(16 ± 17)	(6 ± 13)	<0,05
Insulina plasma jejum (pmol/L)	1ª Avaliação	71 ± 38 ^A	64 ± 54 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	83 ± 57 ^A	55 ± 36 ^A	>0,05
	Δ (%)	10,2 ± 0,7	8,3 ± 0,5	>0,05
HbA1c (%)	1ª Avaliação	5,2 ± 0,5 ^A	5,1 ± 0,5 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	5,7 ± 0,6 ^B	5,6 ± 1,1 ^B	>0,05
	Δ (%)	6,4 ± 23,9	11,6 ± 30,7	>0,05
CT-HDL-C (mg/dL)	1ª Avaliação	129 ± 32 ^A	141 ± 37 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	135 ± 19 ^A	134 ± 41 ^A	>0,05
	Δ (%)	1,5 ± 29,6	1,6 ± 13,9	>0,05
HDL-C (mg/dL)	1ª Avaliação	44 ± 27 ^A	38 ± 9 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	43 ± 10 ^A	50 ± 14 ^B	>0,05
	Δ (%)	2,8 ± 66,3	29,4 ± 54,0	<0,05
LDL-C (mg/dL)	1ª Avaliação	116 ± 30 ^A	120 ± 40 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	122 ± 24 ^A	111 ± 44 ^A	>0,05
	Δ (%)*	11,4 ± 18,0	5,7 ± 19,2	>0,05
Triglicérides (mg/dL)	1ª Avaliação	125 ± 48 ^A	95 ± 44 ^A	>0,05
	2ª Avaliação	162 ± 81 ^B	130 ± 71 ^B	>0,05
	Δ (%)	28,3 ± 68,1	37,5 ± 59,2	>0,05

Média ± desvio-padrão, *Mediana ± semi-amplitude; RMANOVA, teste t Student, teste de Mann-Whitney. Letras maiúsculas expressam a comparação entre os momentos da avaliação. CT-HDL-C: diferença do colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade (HDL-C); LDL-C: lipoproteína de baixa densidade.

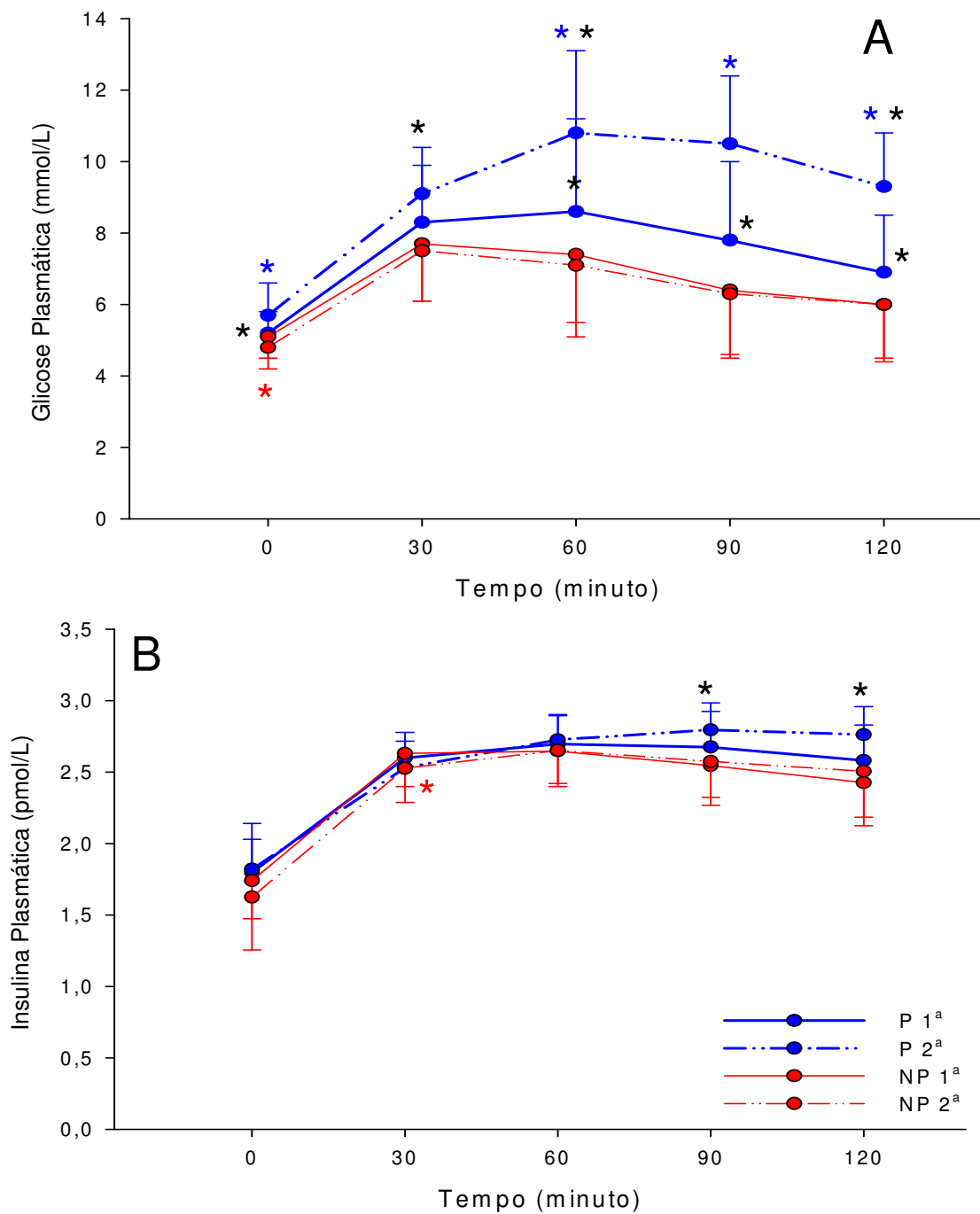


Figura IB1 – Resposta da glicose (A) e insulina (B) (transformação logarítmica) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), comparando os 2 momentos de avaliação para os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP). Dados expressos em média \pm desvio-padrão. * $P < 0,05$ para P 1ª avaliação (P1ª) vs P2ª avaliação (P2ª) e * $P < 0,05$ para P vs NP e * $P < 0,05$ para NP 1ª avaliação (NP 1ª) vs NP 2ª avaliação (NP 2ª).

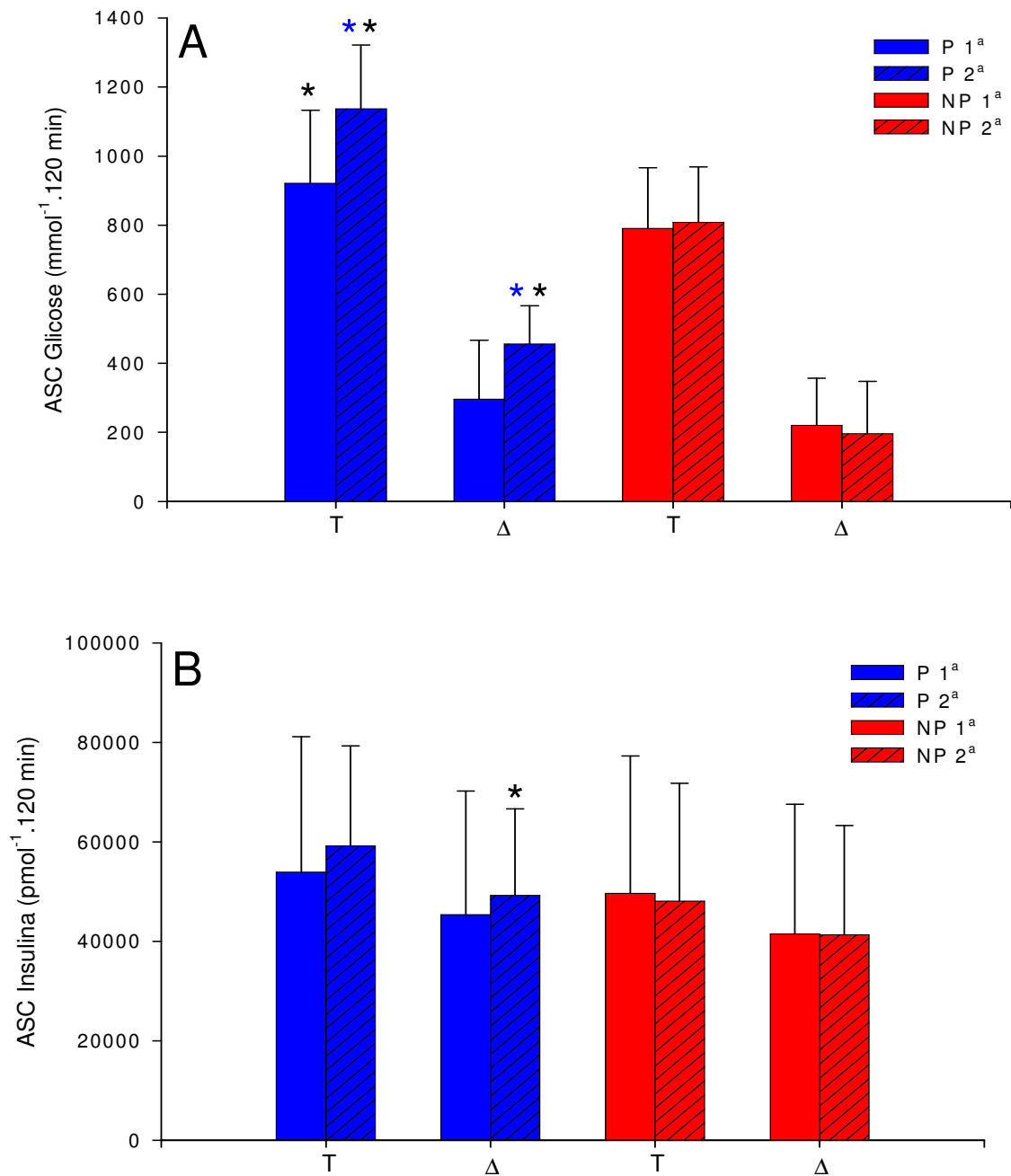


Figura IB2 – Área total sob a curva da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas e área sob a curva a partir do valor basal para a glicose e insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos Progressores (P) e Não-Progressores (NP). Dados expressos em média \pm desvio-padrão, * $P < 0,05$ para P 1ª avaliação (P1ª) vs P 2ª avaliação (P2ª) e * $P < 0,05$ para P vs NP.

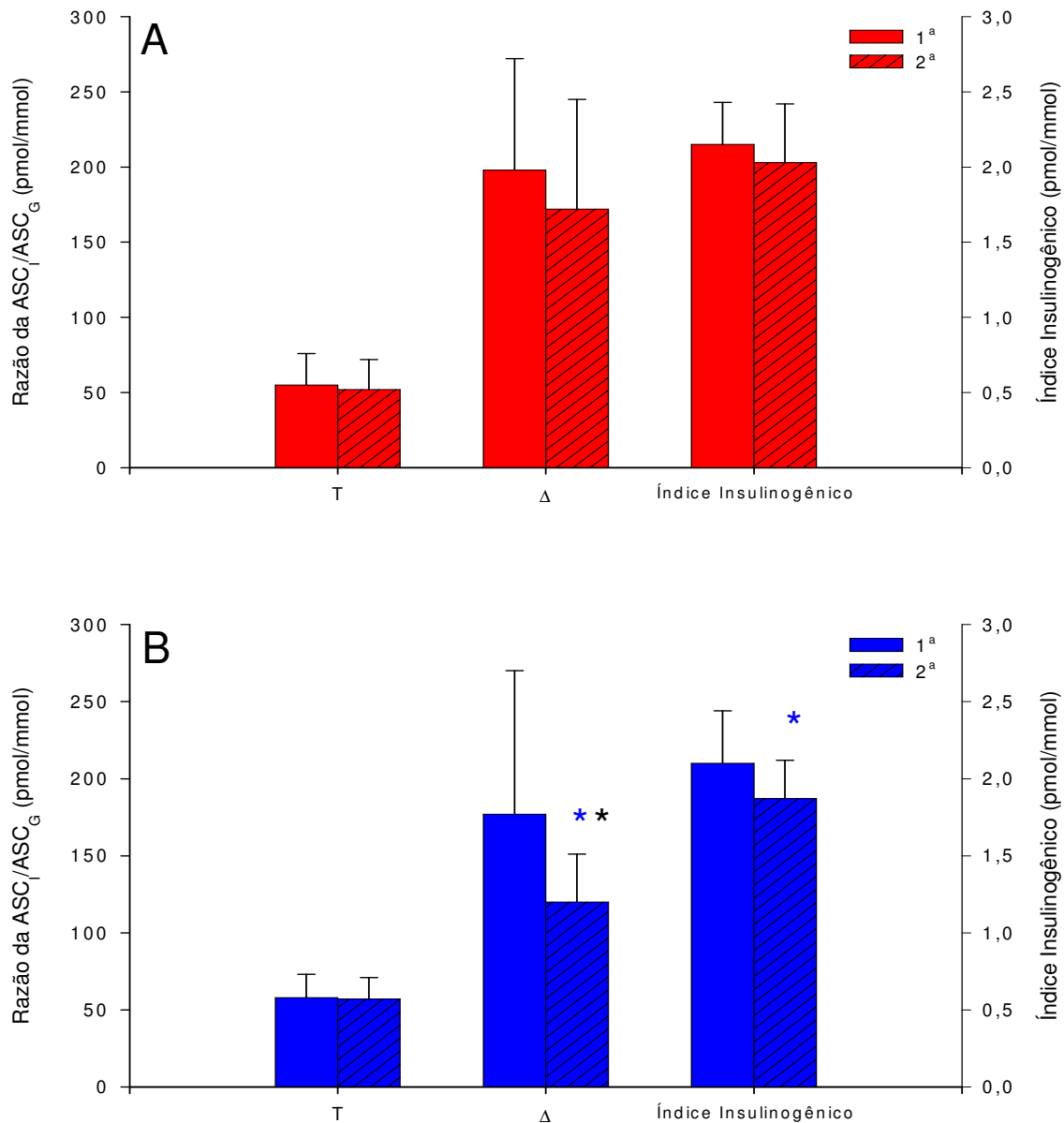


Figura IB3 – Razão das áreas totais sob a curva da glicose (A) e insulina (B) plasmáticas e razão das áreas sob a curva a partir do valor basal para glicose e insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos Progressores (P) [■] e Não-Progressores (NP) [■]. Mediana \pm semi-amplitude interquartílica. Teste Mann-Whitney. * $p < 0,05$ - na comparação da 1ª avaliação e 2ª avaliação; ** $p < 0,05$ - na comparação dos grupos P vs NP.

II. Avaliação transversal e prospectiva de indivíduos com (HF⁺) e sem (HF⁻) parentes em 1º grau de portadores de DMT2

IIA. Avaliação transversal (atual) da secreção e ação da insulina em parentes em primeiro grau de portadores de DMT2

Os 38 participantes que se submeteram ao *clamp* hiperglicêmico foram divididos em dois grupos referentes à história familiar e obtivemos 20 participantes com familiares portadores de DMT2 e 18 sem tais familiares. Destes dois grupos, fez-se o pareamento, levando-se em consideração o gênero, a idade, o IMC, a CC e a C/Q, obtendo-se 16 pares.

Os principais dados clínicos e bioquímicos destes pares são apresentados na Tabela IIA1.

Quanto às variáveis demográficas, os dois grupos são semelhantes, principalmente porque fez-se o pareamento. Também não houve diferença entre os grupos quanto aos valores bioquímicos e hormonais basais.

Ao TOTG, os valores da glicose, insulina e pró-insulina plasmáticas foram semelhantes em todos os tempos entre os 2 grupos (Tabelas IIA2 - IIA3 - Anexo VII; Tabela IIA4 - Anexo VIII e Figura IIA1). Quando avaliaram-se as áreas sob a curva da glicose, da insulina e da pró-insulina plasmáticas, também não houve diferença. As relações entre as ASCs da insulina e da glicose plasmáticas e entre as ASCs da pró-insulina e da glicose ou da insulina plasmática não tiveram diferenças significantes (Tabela IIA5 - Anexo VIII e Figuras IIA2, IIA3 e IIA4). O índice insulinogênico também não foi diferente entre os grupos (Tabela IIA5 - Anexo VIII e Figura IIA3).

Nos dois grupos, ao *clamp* hiperglicêmico foi mantido o valor glicêmico alvo, isto é, 10 mmol/L (180 mg/dL), $10,0 \pm 0,1$ (HF⁺) e $10,0 \pm 0,1$ (HF⁻), com pequena variação deste valor, ou seja, coeficiente de variação: $2,3 \pm 0,9\%$ (HF⁺) e $2,4 \pm 0,8\%$ (HF⁻). Assim sendo, foi validada a comparação dos grupos quanto às variáveis obtidas com esta técnica (Tabela IIA6 - Anexo IX e Figuras IIA5 e IIA6).

Na avaliação atual, os 2 grupos não diferiram quanto à 1ª FSI (pico e soma), 2ª FSI, TIG e ISI. Também foram semelhantes ao estudo da secreção da 1ª FSI em relação ao ISI (índice de disposição) (Tabela IIA6 - Anexo X e Figuras IIA6 e IIA7).

Tabela IIA1. Características clínicas e laboratoriais atuais dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF⁺) e sem História Familiar (HF⁻), de DMT2.

Característica	Grupo		Valor de P
	HF ⁺ (n=16)	HF ⁻ (n=16)	
Gênero (F/M)	(16/0)	(16/0)	—
Idade (anos)	43 ± 8	42 ± 5	>0,05
IMC (kg/m ²)	25,9 ± 2,3	25,7 ± 2,3	>0,05
Cintura (cm)	77,7 ± 5,1	78,8 ± 6,1	>0,05
C/Q	0,81 ± 0,05	0,79 ± 0,05	>0,05
PA sistólica (mmHg)	107 ± 12	109 ± 9	>0,05
PA diastólica (mmHg)	67 ± 11	72 ± 9	>0,05
Glicose plasma jejum (mmol/L)	4,9 ± 0,4	4,9 ± 0,4	>0,05
(mg/dL)	87 ± 7	88 ± 8	>0,05
Insulina plasma jejum (pmol/L)*	40 ± 83	48 ± 65	>0,05
Pró-insulina plasma jejum (pmol/L)*	2,05 ± 3,15	1,64 ± 4,99	>0,05
HbA _{1c} (%)	4,9 ± 0,9	5,3 ± 0,9	>0,05
Ácido úrico (mg/dL)	3,5 ± 0,8	3,8 ± 1,5	>0,05
CT-HDL (mg/dL)	139 ± 36	140 ± 42	>0,05
HDL-C (mg/dL)	52 ± 12	53 ± 17	>0,05
LDL-C (mg/dL)	115 ± 34	116 ± 39	>0,05
Triglicérides (mg/dL)*	103 ± 131	93 ± 128	>0,05

Valores expressos em média ± desvio-padrão e *mediana ± semi-amplitude interquartílica; teste t para amostras independentes e teste não paramétrico de Mann-Whitney; IMC: índice de massa corpórea; C/Q: relação cintura-quadril; PA: pressão arterial; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol de alta densidade; LDL-C: colesterol de baixa densidade.

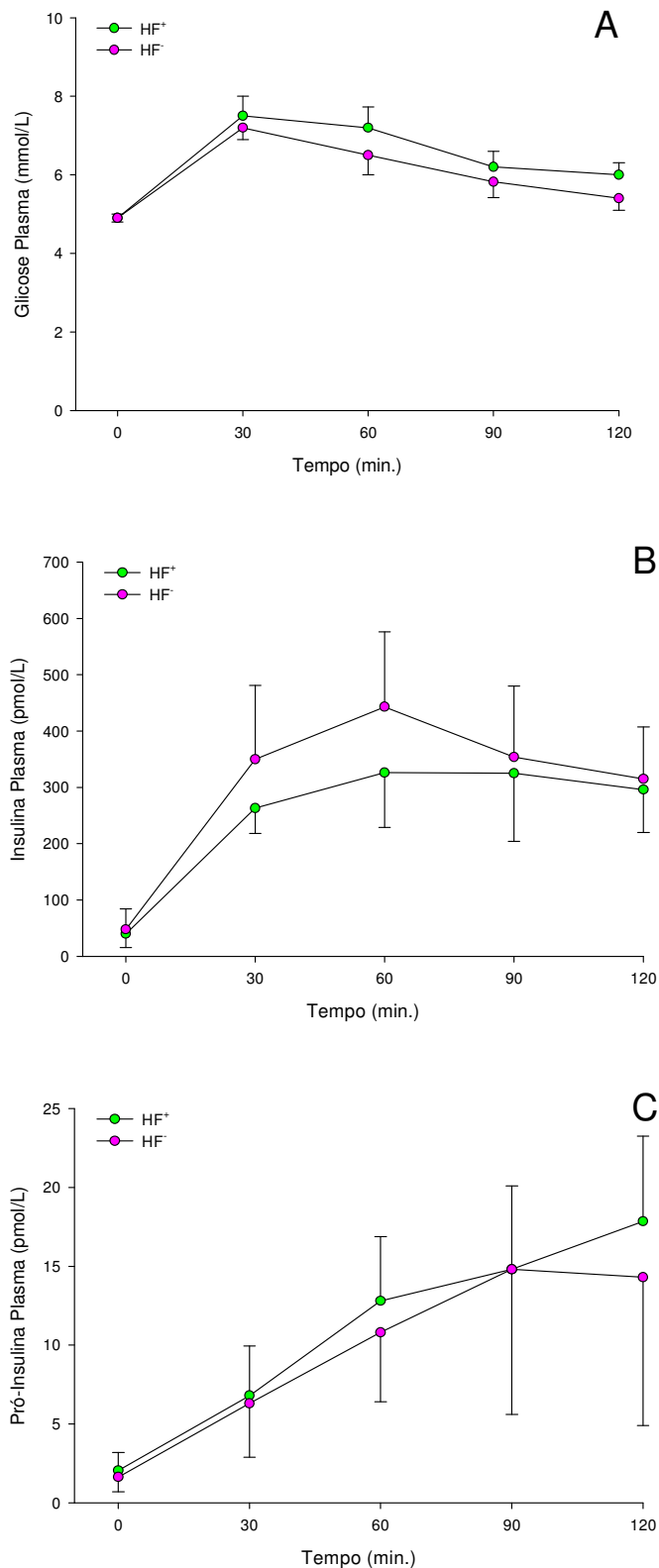


Figura IIA1 – Resposta atual da glicose (a), insulina (b) e pró-insulinas (c) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), comparando os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2. Dados expressos em média \pm erro-padrão e *mediana \pm semi-amplitude interquartílica, para cada grupo de 16 indivíduos.

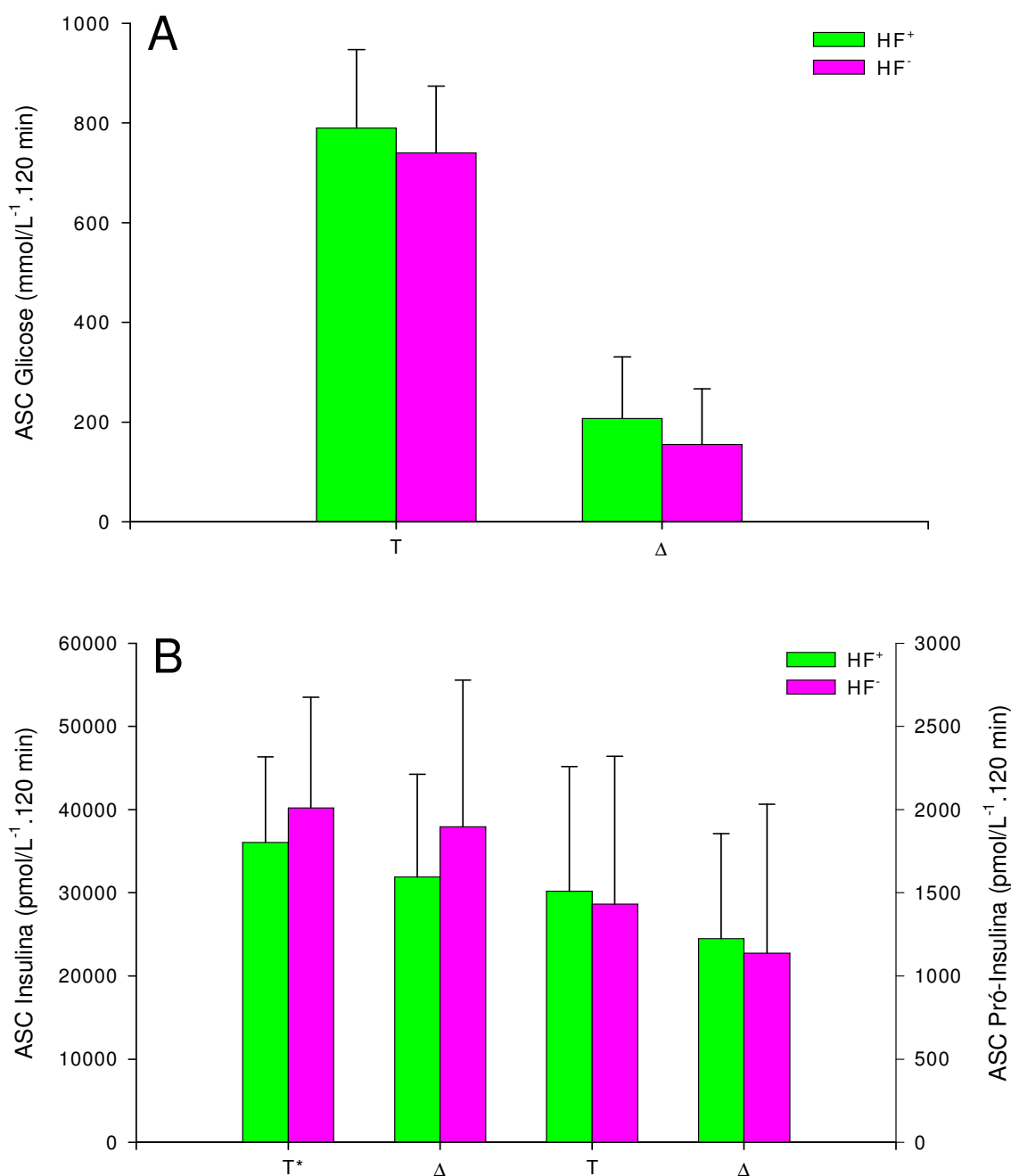


Figura IIA2 – Área total sob a curva (ASCT) da glicose (A), insulina e pró-insulina (B) plasmáticas e área sob a curva a partir dos valores basais (Δ ASC) para glicose, insulina e pró-insulina plasmáticas, durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) atual, comparando os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2. Dados expressos em média \pm desvio-padrão, *mediana \pm semi-amplitude interquartílica para cada grupo de 16 indivíduos.

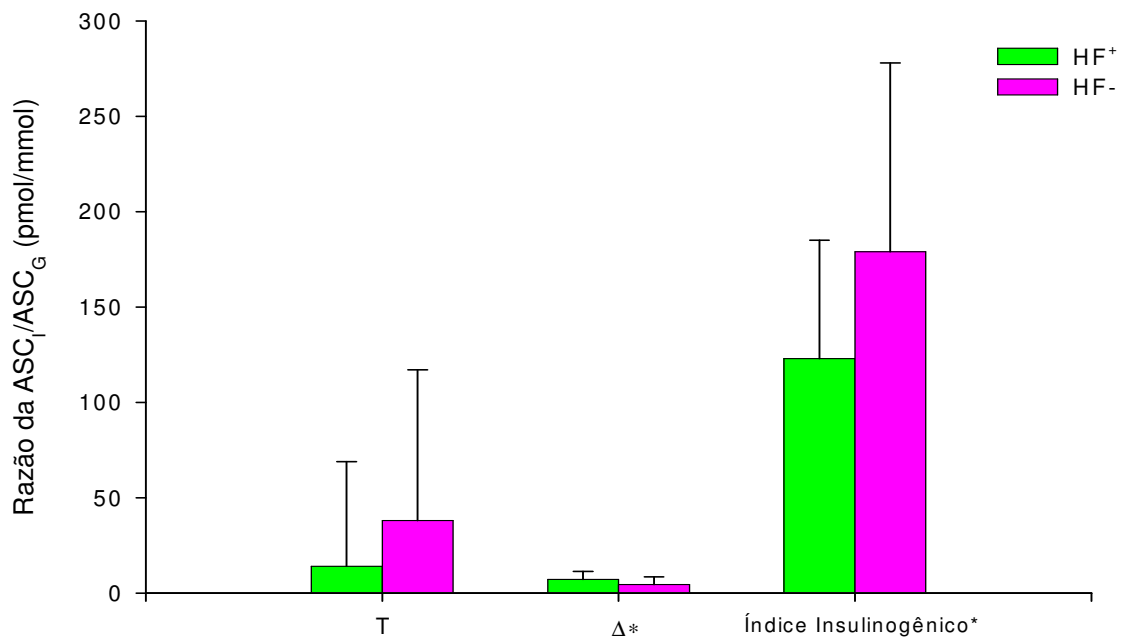


Figura IIA3 – Razão da área total sob a curva da insulina plasmática pela glicose plasmática (ASCTI/ASCTG); razão da área sob a curva a partir dos valores basais da insulina plasmática pela glicose plasmática (Δ ASCI/ Δ ASCG); índice insulinogênico, durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) atual, comparando os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2. Dados expressos em média \pm desvio-padrão e *mediana \pm semi-amplitude interquartílica, para cada grupo de 16 indivíduos.

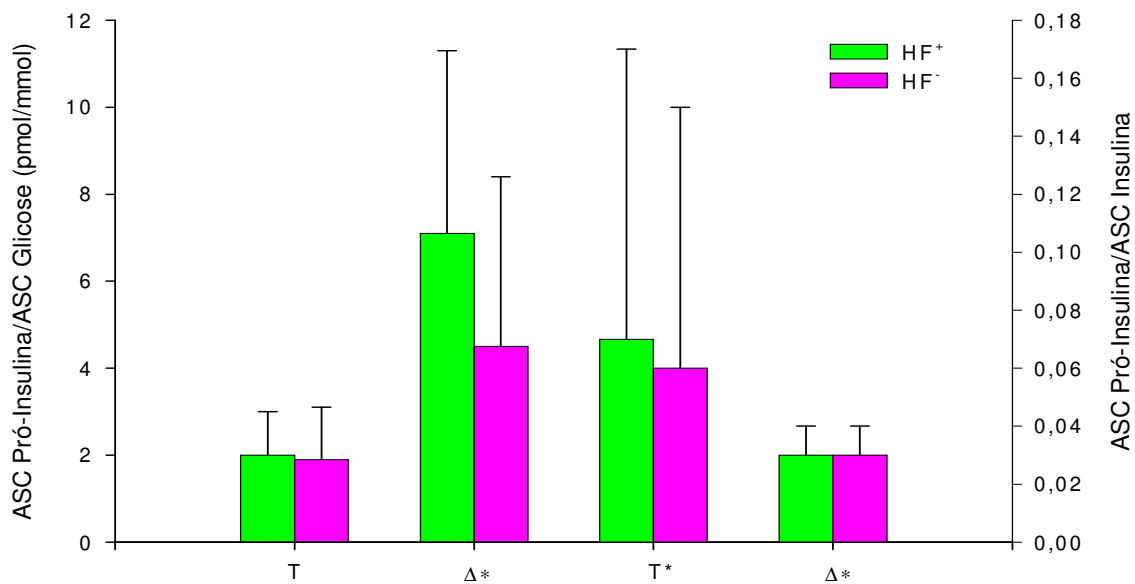


Figura IIA4 – Razão entre a área total sob a curva da pró-insulina e da glicose plasmáticas (ASCTPI/ASCTG) e a da pró-insulina e insulina plasmáticas (ASCTPI/ASCTI), razão da área sob a curva a partir dos valores basais da pró-insulina plasmática com a da glicose plasmática (Δ ASCPI/ Δ ASCG), e da insulina plasmática (Δ ASCPI/ Δ ASCI), comparando os grupos história familiar positiva (HF⁺) e história familiar negativa (HF⁻). Média \pm desvio-padrão; semi-amplitude interquartilica; teste t de Student e Mann-Whitney.

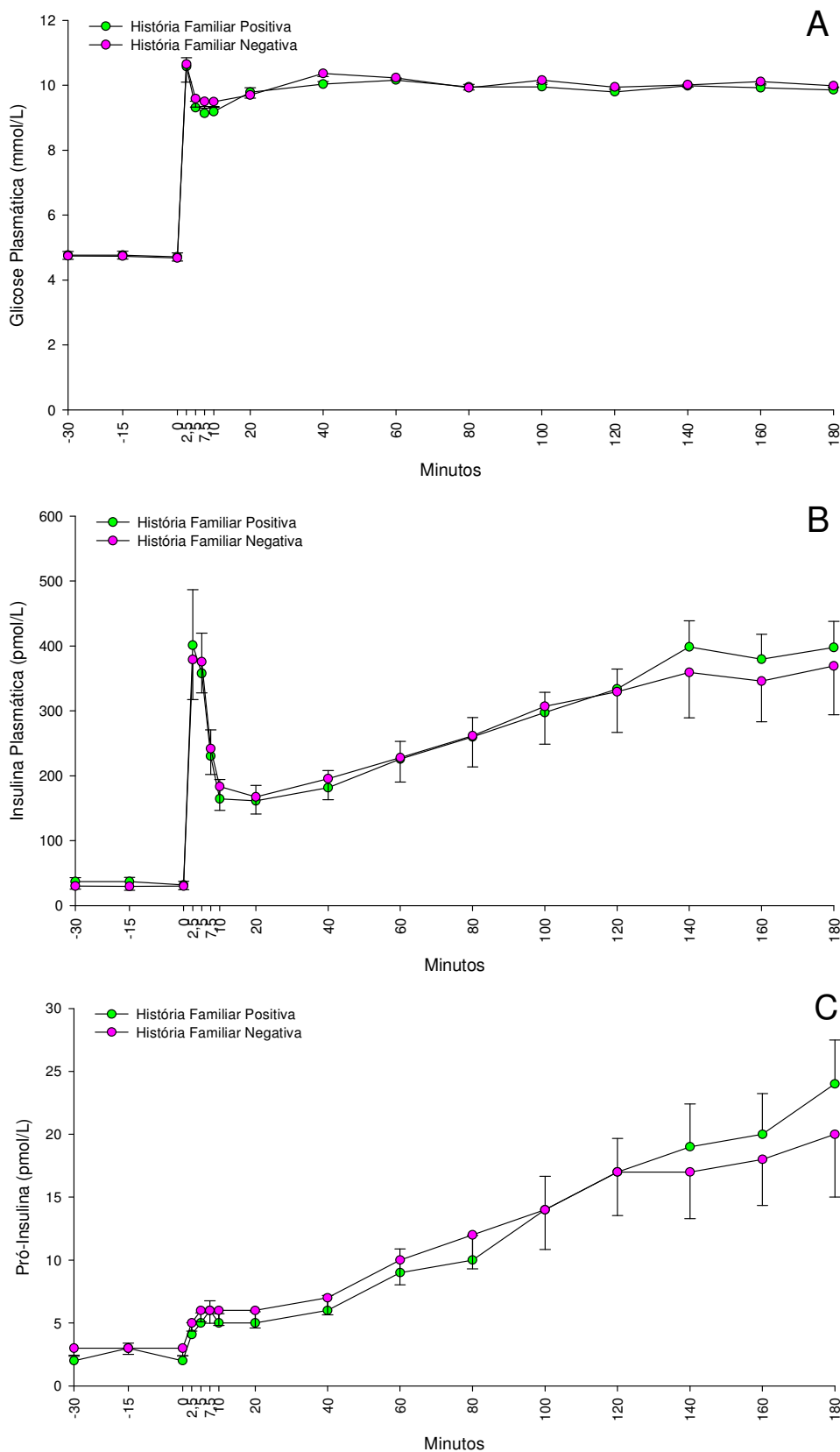


Figura IIA5 – Resposta atual da glicose (A), insulina (B) e pró-insulina (C), e pró-insulina (C) plasmáticas durante o *clamp* hiperglicêmico, comparando os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2. Dados expressos em média \pm erro-padrão, para cada grupo de 16 indivíduos.

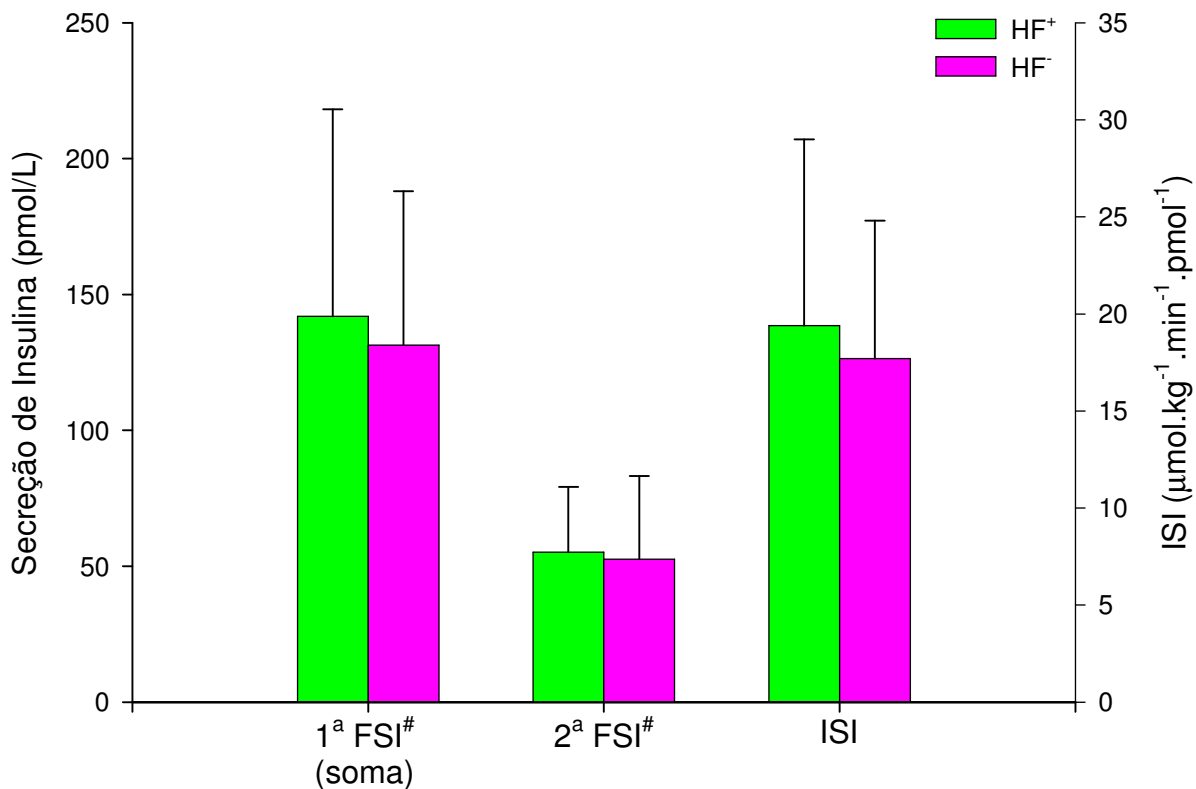


Figura IIA6 – Primeira (1ª FSI: soma) e segunda (2ª FSI) fases de secreção de insulina e índice de sensibilidade à insulina (ISI) comparando grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2, durante o *clamp* hiperglicêmico, realizado no momento atual. Dados expressos em média \pm desvio-padrão e #mediana \pm semi-amplitude interquartílica, para cada grupo de 16 indivíduos.

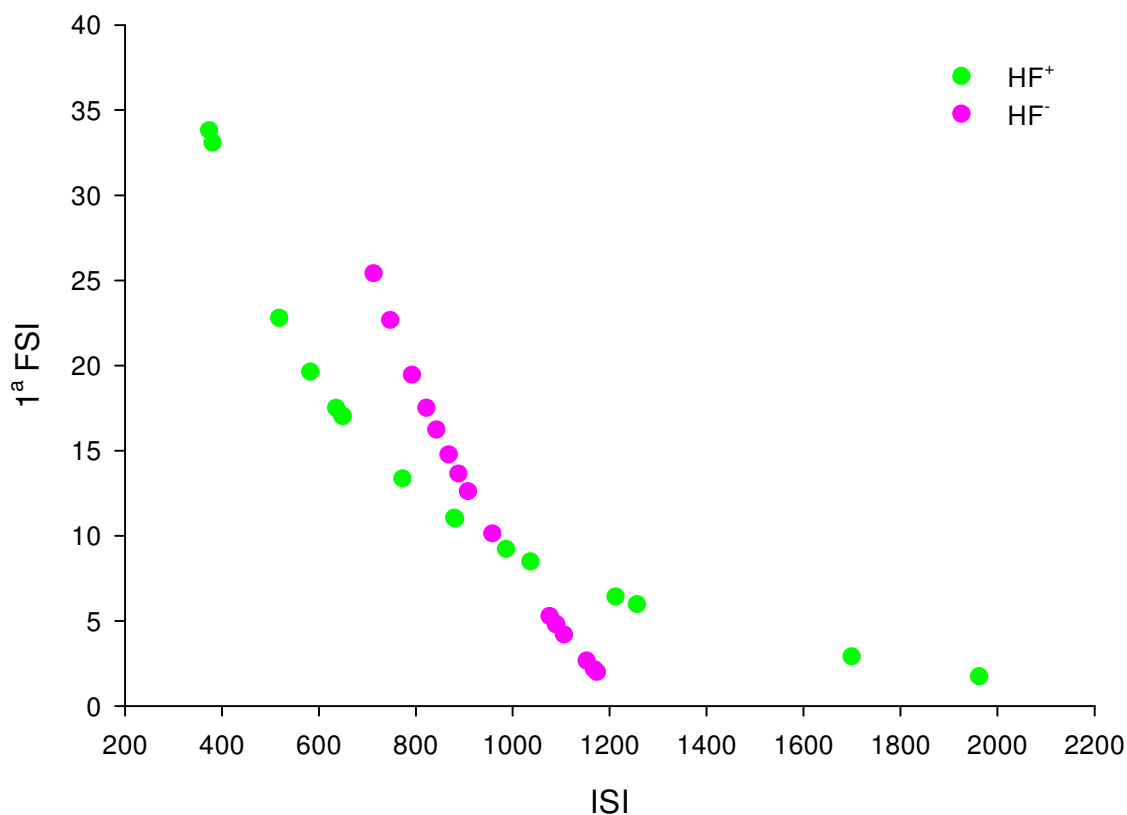


Figura IIA7 – Índice de Disposição comparando grupos História Familiar Positiva (HF⁺) e História Familiar Negativa (HF⁻) para DMT2, durante o *clamp* hiperglicêmico, realizado no momento atual. Dados expressos em média ± desvio-padrão, para cada grupo de 16 indivíduos. ISI: índice de sensibilidade à insulina; 1ª FSI: primeira fase de secreção de insulina. Modelo Hiperbólico: HF⁺: 1ª FSI = 1/(0,000392 + 0,0000674 ISI); p<0,005; r² = 0,4749; HF⁻: 1ª FSI = 1/(0,000805 + 0,0000235 ISI); p<0,05 r² = 0,1388.

IIB. Avaliação prospectiva da secreção e ação da insulina em parentes em primeiro grau de portadores de DMT2

Os grupos HF⁺ (n=20) e HF⁻ (n=18) foram avaliados evolutivamente no intervalo de tempo de 9 anos e observou-se que o grupo HF⁻ apresentou maior aumento do IMC, porém sem diferença entre os grupos (Tabela IIB1).

Neste mesmo espaço de tempo, o grupo HF⁺ não apresentou modificação da CC enquanto o grupo HF⁻ apresentou aumento significativo, sendo que a diferença inicial entre os grupos deixa de existir na avaliação atual. Em ambos os momentos de avaliação o grupo HF⁺ manteve a razão C/Q maior que o grupo HF⁻, sendo que o aumento desta razão foi semelhante nos dois grupos (Tabela IIB1).

Após 9 anos houve aumento significativo da PAs apenas no grupo HF⁺, todavia, em nenhum momento houve diferença entre os grupos, bem como quanto ao seu acréscimo com o tempo. Quanto à PAd, ambos os grupos mantiveram valores semelhantes ao longo do tempo e entre eles (Tabela IIB1).

Quanto à avaliação laboratorial basal, a glicose plasmática de jejum, a insulina plasmática de jejum e a HbA_{1c} não apresentaram diferenças evolutivas para os dois grupos e nem entre os mesmos. No perfil lipídico, apenas houve elevação do HDL semelhante nos 2 grupos, no intervalo de tempo considerado, (Tabela IIB2).

Na curva glicêmica do TOTG, observou-se que durante o período de tempo decorrido, os valores glicêmicos avaliados nos 5 tempos não apresentaram alterações entre os grupos, contudo, notou-se a diminuição da glicemia aos 120 minutos após a sobrecarga oral, no grupo HF⁻ (Tabelas IIB3 e IIB3' - Anexo X e Figura IIB1A).

A curva da insulina plasmática, após a ingestão de 75g de glicose, mostrou-se mais elevada em ambos os grupos, aos 30 minutos da 1^a avaliação versus 2^a avaliação (Tabela IIB4 - Anexo XI e Figura IIB1B). Na avaliação atual, aos 60 minutos, a insulina plasmática foi significante maior no HF⁻.

As áreas abaixo da curva totais e acima do basal da glicose e da insulina plasmáticas, durante o TOTG foram semelhantes ao longo do tempo para

os dois grupos e entre os grupos (Tabela IIB5 - Anexo XI e Figura IIB2). O mesmo comportamento teve o índice insulínogênico (Tabela IIB5 - Anexo XI e Figura IIB3)

Para ambos os grupos, os experimentos com a técnica do *clamp* hiperglicêmico foram semelhantes nos 2 momentos: obtendo-se alvo glicêmico de 180 mg/dL e coeficiente de variação <3,0% (Tabela IIB6 - Anexo XII e Figura IIB4).

Ao *clamp* hiperglicêmico, os valores da 1ª e 2ª fases de secreção da insulina, a TIG e o ISI foram semelhantes nos 2 momentos da avaliação para os grupos HF⁺ e HF⁻ (Tabela IIB6 - Anexo XII e Figuras IIB5 e IIB6). A resposta das células β (1ª FSI) de acordo com o valor do ISI se manteve, ao longo do tempo, para os dois grupos e não diferiu entre eles (Tabela IIB6 - Anexo XII).

Tabela IIB1. Avaliação comparativa dos indivíduos segundo os grupos história familiar positiva para DMT2 (HF⁺) e história familiar negativa (HF⁻) e o momento da avaliação: 1^a avaliação (há 9 anos) e 2^a avaliação (atual), quanto às características demográficas.

Característica	Grupo		Valor P	
	HF ⁺ (n=20)	HF ⁻ (n=18)		
Gênero (F/M)	16/4	18/0		
Idade (anos)	1 ^a Avaliação	34 ± 5	35 ± 4	>0,05
	2 ^a Avaliação	44 ± 9	45 ± 5	>0,05
	Δ (anos)	8 ± 3	10 ± 1	
IMC (kg/m ²)	1 ^a Avaliação	25,5 ± 2,9 ^A	24,6 ± 2,3 ^A	>0,05
	2 ^a Avaliação	26,3 ± 2,4 ^A	26,1 ± 2,5 ^B	>0,05
	Δ (kg/m ²)*	1,6 ± 1,5	1,9 ± 1,1	<0,05
Circ. Cintura (cm)	1 ^a Avaliação	80,3 ± 7,5 ^A	75,9 ± 9,8 ^A	<0,05
	2 ^a Avaliação	80,5 ± 7,7 ^A	80,0 ± 7,0 ^B	>0,05
	Δ (cm)	2,5 ± 3,3	4,1 ± 7,6	<0,05
C/Q	1 ^a Avaliação	0,81 ± 0,05 ^A	0,77 ± 0,03 ^A	<0,05
	2 ^a Avaliação	0,84 ± 0,07 ^B	0,81 ± 0,05 ^B	<0,05
	Δ	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,03	>0,05
PA Sistólica (mmHg)	1 ^a Avaliação	103 ± 11 ^A	105 ± 10 ^A	>0,05
	2 ^a Avaliação	110 ± 15 ^B	109 ± 11 ^A	>0,05
	Δ (mmHg)	11 ± 9	9 ± 9	>0,05
PA Diastólica (mmHg)	1 ^a Avaliação	70 ± 10 ^A	72 ± 7 ^A	>0,05
	2 ^a Avaliação	63 ± 13 ^A	71 ± 10 ^A	>0,05
	Δ (mmHg)*	5 ± 6	4 ± 4	>0,05

Média ± desvio-padrão, *Mediana ± semi-amplitude interquartilica, RMANOVA, teste t Student, teste de Mann-Whitney. Letras maiúsculas expressam a comparação entre os momentos da avaliação
 IMC: índice de massa corpórea; C/Q: razão cintura-quadril; PA: Pressão Arterial.

Tabela IIB2. Comparação dos indivíduos segundo os grupos história familiar positiva para DMT2 (HF⁺) e história familiar negativa (HF⁻) e o momento da avaliação: 1^a avaliação (há 9 anos) e 2^a avaliação (atual), quanto a características laboratoriais basais.

Característica	Grupo		Valor P	
	HF ⁺ (n=20)	HF ⁻ (n=18)		
Glicose plasma jejum (mmol/L/mg/dL)	1 ^a avaliação	4,7 ± 0,5 ^A (85 ± 9)	4,7 ± 0,6 ^A (85 ± 11)	>0,05
	2 ^a avaliação	4,9 ± 0,5 ^A (88 ± 9)	4,9 ± 0,5 ^A (88 ± 9)	>0,05
	Δ (mmol/L)	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	>0,05
	Δ (mg/dL)	(8 ± 7)	(7 ± 6)	>0,05
Insulina plasma jejum (pmol/L)	1 ^a avaliação	57 ± 34 ^A	75 ± 56 ^A	>0,05
	2 ^a avaliação	57 ± 40 ^A	62 ± 42 ^A	>0,05
	Δ (%)	0,3 ± 18,8	17,2 ± 24,4	<0,05
HbA1C (%)	1 ^a avaliação	5,0 ± 0,2 ^A	5,0 ± 0,4 ^A	>0,05
	2 ^a avaliação	5,0 ± 0,9 ^A	5,0 ± 1,5 ^A	>0,05
	Δ (%)	0,5 ± 333,2	4,8 ± 93,8	>0,05
CT-HDL-C (mg/dL)	1 ^a avaliação	139 ± 29 ^A	133 ± 31 ^A	>0,05
	2 ^a avaliação	136 ± 37 ^A	138 ± 40 ^A	>0,05
	Δ (%)	2,4 ± 29,1	4,4 ± 32,4	>0,05
HDL-C (mg/dL)	1 ^a avaliação	36 ± 1 ^A	39 ± 7 ^A	>0,05
	2 ^a avaliação	49 ± 2 ^B	50 ± 18 ^B	>0,05
	Δ (%)	31,8 ± 33,0	28,5 ± 141,4	> 0,05
LDL-C (mg/dL)	1 ^a avaliação	116 ± 44 ^A	113 ± 26 ^A	>0,05
	2 ^a avaliação	114 ± 32 ^A	110 ± 34 ^A	>0,05
	Δ (%)	6,6 ± 8,2	2,7 ± 32,8	>0,05
Triglicérides (mg/dL)	1 ^a avaliação	97 ± 42 ^A	97 ± 53 ^A	>0,05
	2 ^a avaliação	120 ± 58 ^A	121 ± 66 ^A	>0,05
	Δ (%)	24,1 ± 36,9	24,1 ± 24,2	>0,05

Média ± desvio-padrão, RMANOVA, teste t Student. Letras maiúsculas expressam a comparação entre os momentos da avaliação. CT-HDL-C: diferença do colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade (HDL-C); LDL-C: lipoproteína de baixa densidade.

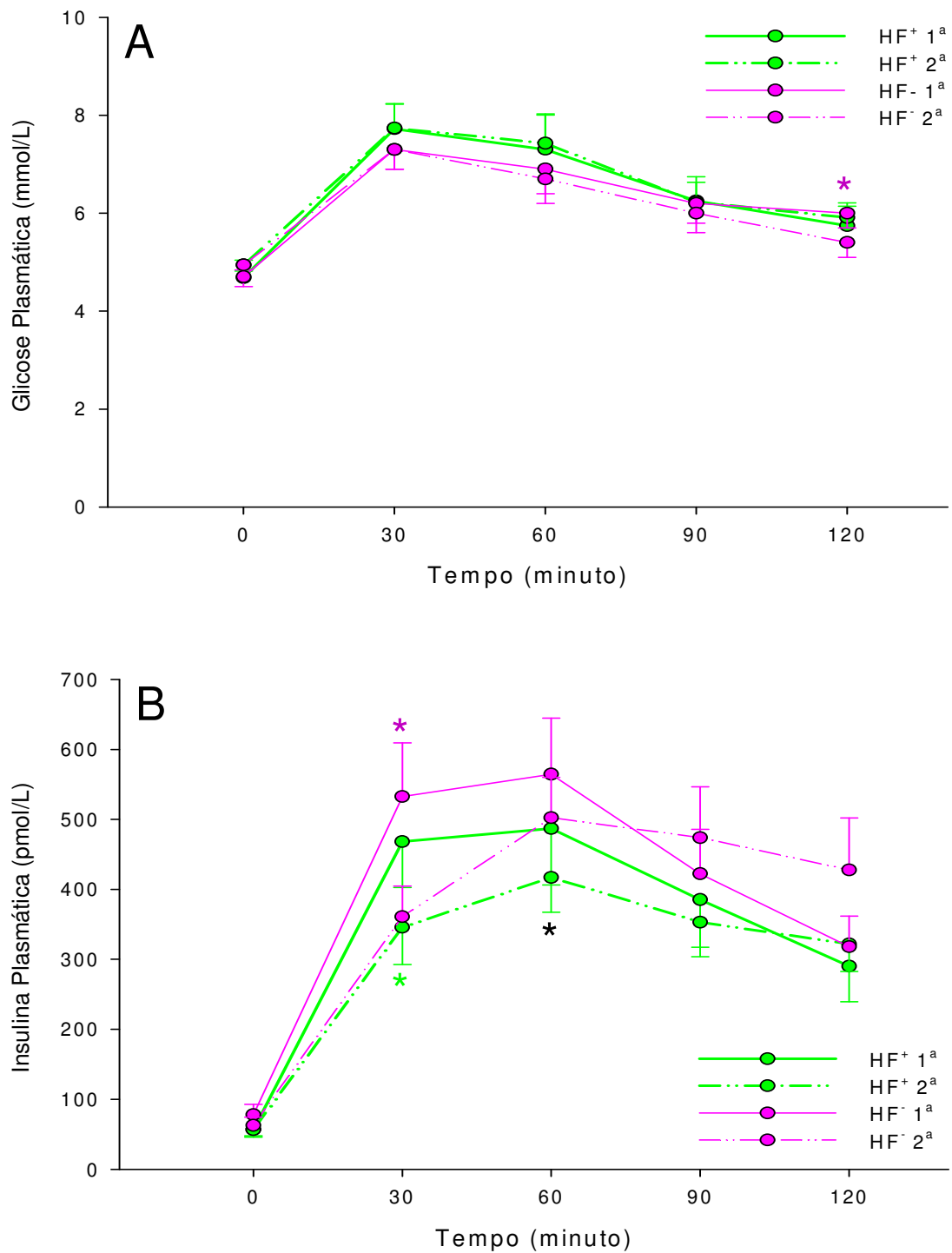


Figura IIB1 – Resposta da glicose (A) e insulina (B) plasmáticas durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), comparando os grupos História Familiar Positiva (n=20) e História Familiar Negativa (n=18) para DMT2 e o momento da avaliação. Dados expressos em média \pm desvio-padrão, *P<0,05 HF⁺ 1^a vs 2^a avaliação; *P<0,05 HF⁻ 1^a vs 2^a avaliação e *P<0,05 HF⁺ vs HF⁻ na 2^a avaliação.

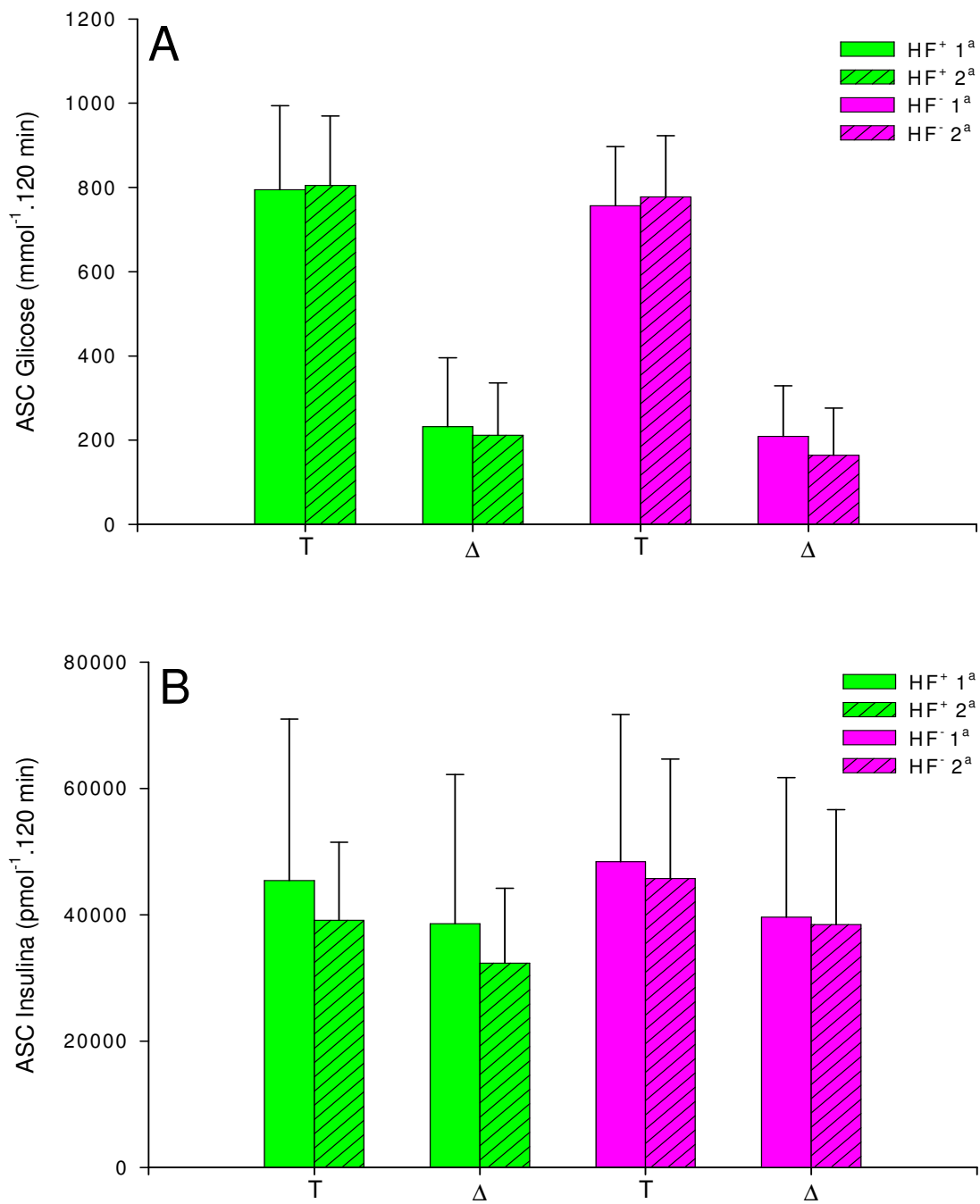


Figura IIB2 – Área total sob a curva da glicose (A) e da insulina (B) plasmáticas e área sob a curva a partir do valor basal para a glicose e a insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF⁺) e história familiar negativa (HF⁻). Dados expressos em média \pm desvio-padrão.

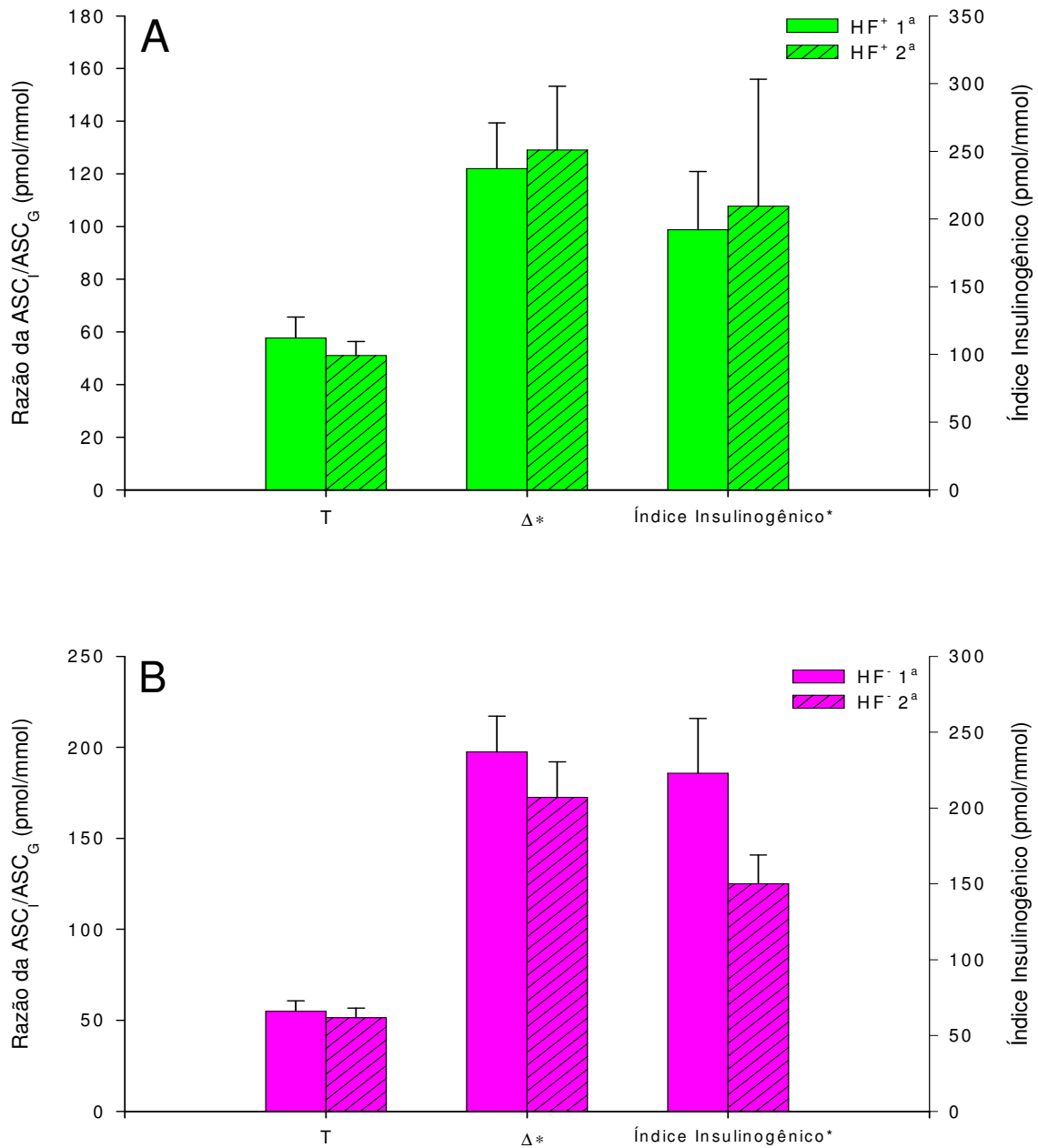


Figura IIB3 – Razão das áreas totais sob a curva da glicose (A) e insulina (B) plasmáticas e razão das áreas sob a curva a partir do valor basal para glicose e insulina plasmáticas, comparando os 2 momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF⁺) e história familiar negativa (HF⁻). Mediana ± semi-amplitude interquartilica. Teste Mann-Whitney.

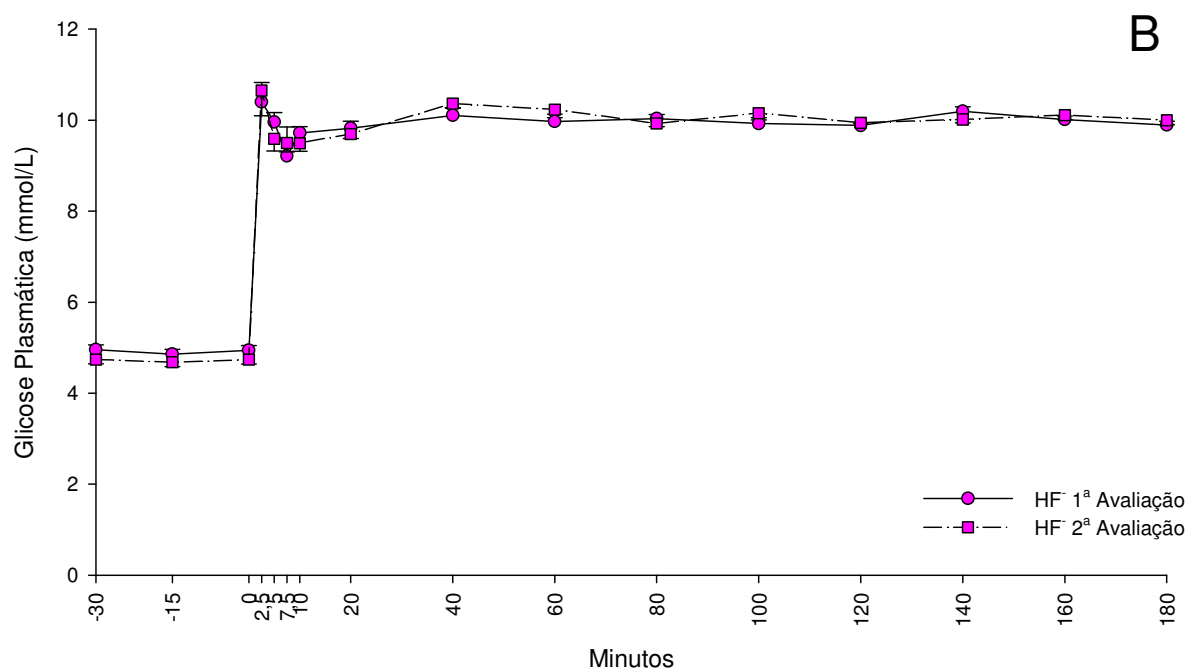
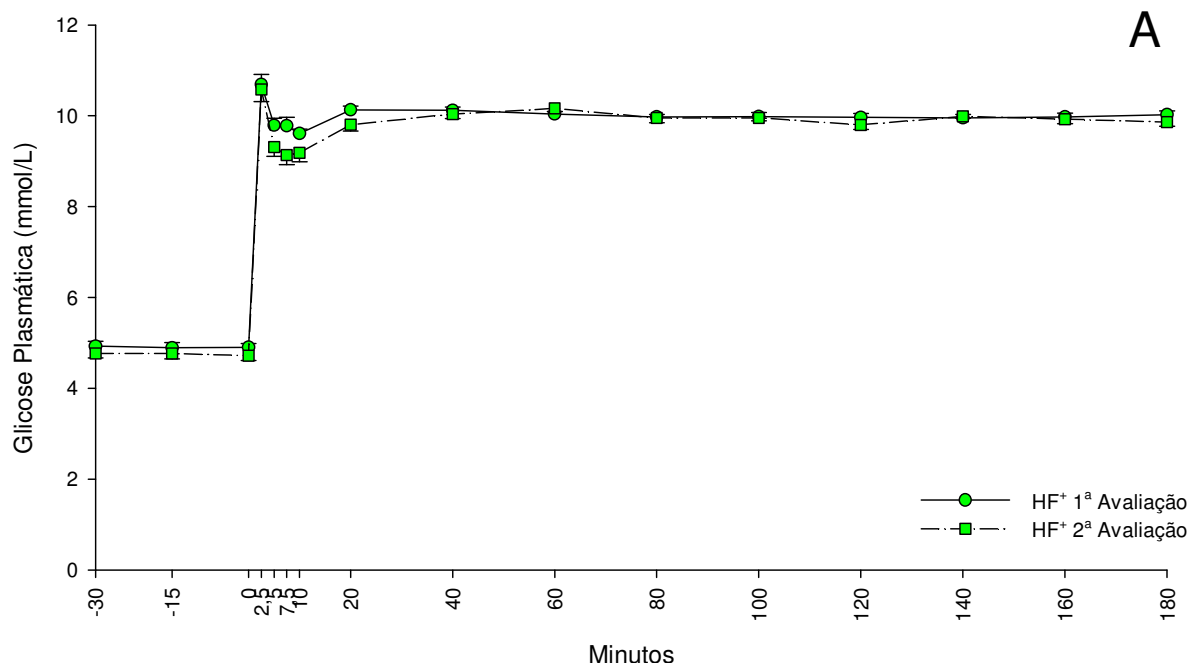


Figura IIB4 – Resposta da glicose plasmática durante o *clamp* hiperglicêmico, comparando os momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF⁺) (A) e história familiar negativa (HF⁻) (B). Dados expressos em média ± erro-padrão.

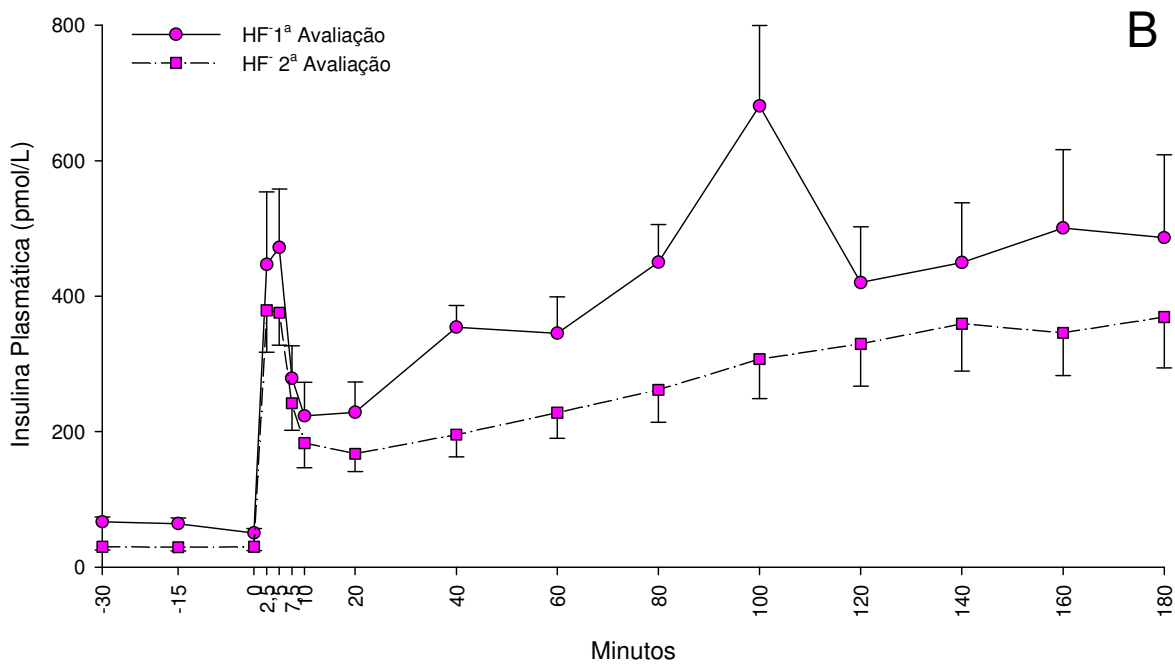
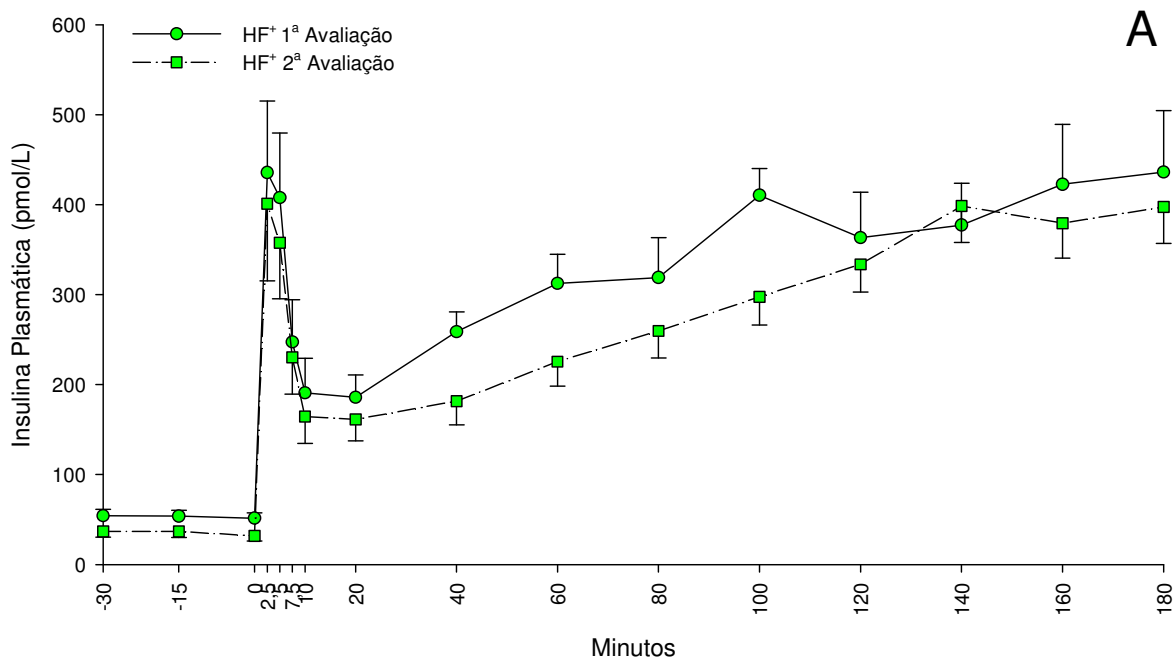


Figura IIB5 – Resposta da insulina plasmática durante o *clamp* hiperglicêmico, comparando os momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF⁺) (A) e história familiar negativa (HF⁻) (B). Dados expressos em média \pm erro-padrão.

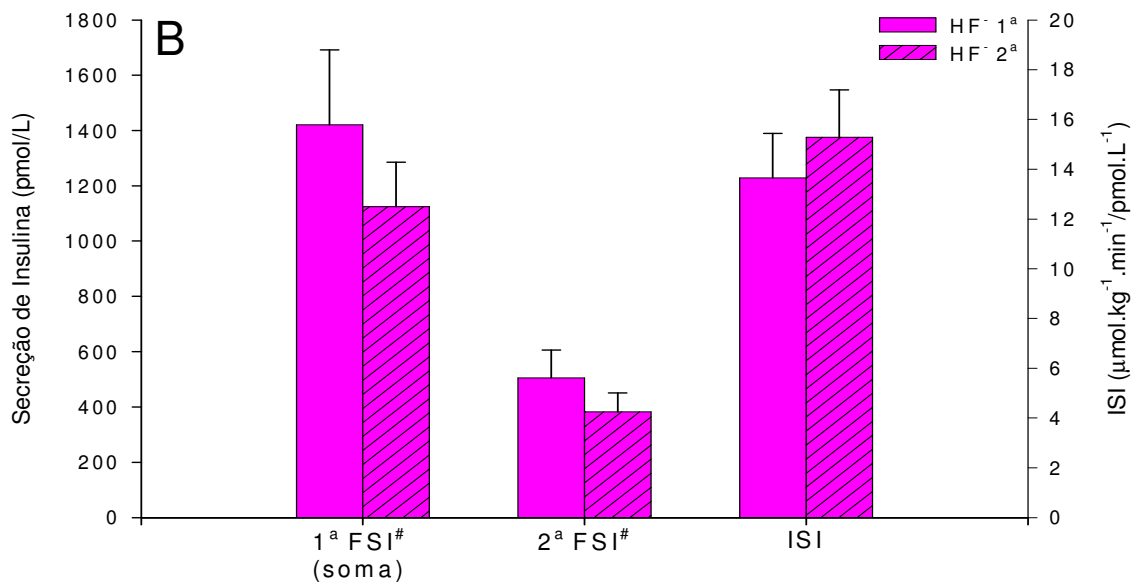
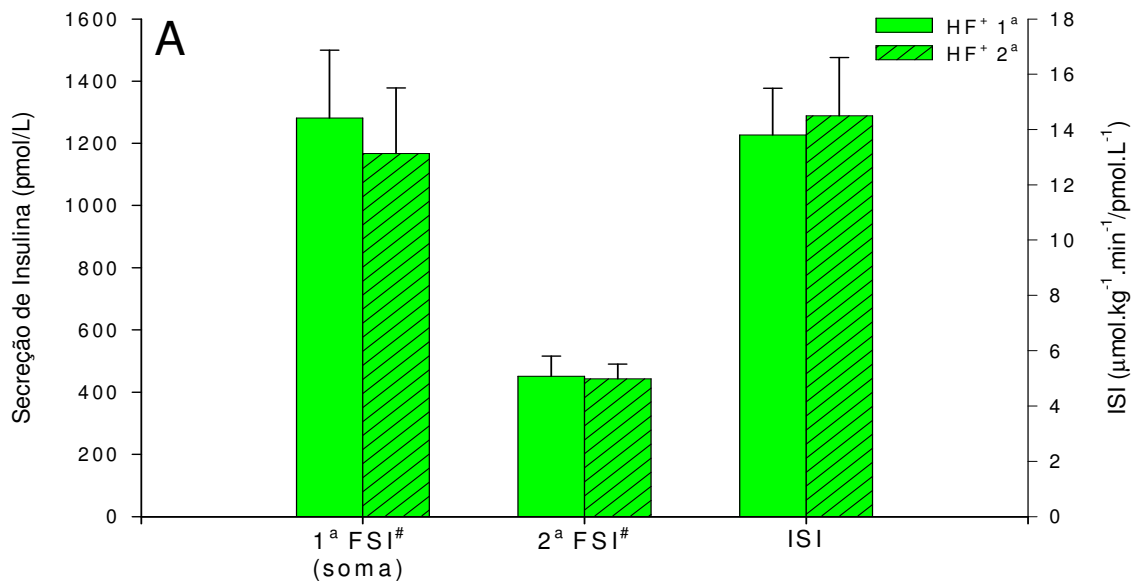


Figura IIB6 – Primeira (1ª FSI: soma) e segunda (2ª FSI) fases de secreção de insulina e índice de sensibilidade à insulina (ISI) comparando os momentos da avaliação nos grupos história familiar positiva (HF⁺) (A) e história familiar negativa (HF⁻) (B), durante o *clamp* hiperglicêmico. Dados expressos em média ± desvio-padrão e #mediana ± semi-amplitude interquartílica.

DISCUSSÃO

IA. Avaliação comparativa entre os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP), há cerca de 9 anos

Num intervalo de tempo de cerca de nove anos, dos 79 participantes reavaliados, número expressivo, isto é, 17 ou 21,5% desenvolveram TGD ou DMT2. Uma das indagações que se impõe é se estes indivíduos apresentavam uma ou mais características do metabolismo da glicose distintas dos outros 62 indivíduos, que mantiveram o mesmo grau de tolerância à glicose, quando foram avaliados pela primeira vez (há cerca de nove anos). Esta questão tem importância na medida em que se pudermos identificar precocemente os indivíduos que progredirão para TGD ou DMT2, estes devem ser os alvos de medidas que fundamentalmente diminuam a resistência à insulina: adoção de hábitos de vida saudáveis associada ou não a medicamentos. Estas medidas, então, impedirão ou pelo menos lentificarão aquela progressão (7,8,11,13).

Puderam ser formados 14 pares, sendo cada um constituído de participantes inicialmente com TGN, em que um progrediu e o outro não progrediu, quanto à diminuição da tolerância à glicose. O pareamento foi feito individualmente considerando-se: 1º) gênero, 2º) IMC, 3º) idade, 4º) CC ou 5º) C/Q da avaliação inicial. Assim, os dois grupos eram semelhantes quanto às características demográficas, exceto quanto à razão C/Q, que era mais elevada nos progressores. Ambos os grupos eram constituídos por mulheres, jovens, com discreto sobrepeso, com CC adequada e apenas no grupo dos progressores com a razão C/Q um pouco acima do valor: 0,80.

Vários autores observaram que a CC expressa melhor que a C/Q, a quantidade de tecido adiposo visceral, um dos principais determinantes de resistência à insulina (57-59). Bonora et al. (57) avaliaram 49 indivíduos (19 homens e 30 mulheres) quanto a medidas antropométricas simples e quantidade de tecido adiposo visceral e subcutâneo da região abdominal, por meio de imagem por ressonância magnética. Observaram que nas mulheres a CC e a idade foram as variáveis que mais se relacionaram com a gordura visceral e que a C/Q, embora um bom índice da distribuição da gordura central versus a periférica é um índice

inadequado para refletir a quantidade de gordura visceral. Todavia, a CC explicou tão somente 56% da variabilidade da quantidade de tecido adiposo visceral. Assim, ressalvadas as limitações da medida da CC, podemos considerar que os grupos eram semelhantes também quanto à quantidade de tecido adiposo visceral, que é o parâmetro que interessa.

Além das características demográficas, os grupos apresentaram-se normotensos, com frequência semelhante de tabagistas, moderadamente ativos, segundo as informações prestadas, e com perfil lipídico semelhante. Portanto, eram dois grupos aproximadamente similares quanto aos principais fatores determinantes de resistência à insulina (60). Assim, está-se em condições adequadas para avaliar, comparativamente, o metabolismo da glicose.

Antes, porém, deve-se ressaltar que o grupo dos progressores apresentaram maior ocorrência de história familiar de DMT2. Este resultado é concordante com o conhecimento já bem estabelecido de que o DMT2 resulta de fatores genéticos, além dos ambientais (16), pois os indivíduos que progrediram para o DMT2 apresentam, com certeza, os genes envolvidos. Resultado semelhante foi relatado por Ferrannini et al. (25) em estudo longitudinal de grupo populacional de baixa-renda da cidade do México.

Inicialmente, o grupo dos progressores foi semelhante ao dos não-progressores quanto ao metabolismo da glicose em condições basal (glicose e insulina plasmáticas) e diária (HbA_{1c}). Este resultado difere dos de estudos populacionais como o que envolveu mexicanos de baixa renda (25) e finlandeses do *Botnia Study* (26), em que os progressores inicialmente apresentavam elevação dos valores plasmáticos de glicose e insulina basais. Tal diferença talvez se deva ao número de participantes e às características populacionais, que diferiram entre os estudos. Assim, resultado intermediário foi relatado em estudo não-populacional, envolvendo mulheres hispânicas e com passado recente de diabetes mellitus gestacional (DMG) por Xiang et al. (61), que observaram que as progressoras apresentavam, inicialmente, glicemia de jejum mais elevada, mas insulinemia de jejum semelhante às não-progressoras.

Neste ponto, pode-se assinalar que a comparação entre os dois grupos quanto às variáveis resultantes do TOTG e do *clamp* hiperglicêmico pode

ser feita em condições próximas das ideais, isto é, os 2 grupos eram semelhantes quanto à maioria dos fatores de resistência à insulina e os progressores não estariam sob a interferência da glicotoxicidade.

Ao TOTG, a curva glicêmica dos progressores é sempre mais elevada, atingindo significância na segunda hora do teste e determinando uma área total sob a curva significativamente maior. Esta maior resposta glicêmica, todavia, não foi acompanhada de uma maior resposta pelas células β -pancreáticas. Assinala-se ainda, que o ensaio utilizado para a dosagem de insulina não era específico, cruzando em grau elevado com a pró-insulina, que passa a ser secretada em proporção aumentada em relação à da insulina, como um dos defeitos precoces de função das células β no DMT2 (32,35,62,63). Os dois motivos acima expostos sugerem que a secreção de insulina a uma carga oral de glicose esteja diminuída nos progressores quando ainda no estágio de TGN.

A elevação da glicemia 2 horas após uma carga oral de glicose ou da equivalente glicemia pós-prandial é defeito que geralmente precede à elevação da glicemia de jejum na evolução da tolerância à glicose normal para o DMT2 (64). Apoiando nossos resultados, a elevação da glicemia 120 minutos após a ingestão de 75 g de glicose, foi um dos parâmetros preditores de evolução para os diversos graus de intolerância à glicose em estudos longitudinais de diferentes grupos populacionais: índios Pima (65), finlandeses (66), mexicanos de baixa-renda (25) e canadenses (67).

Muitos trabalhos mostraram vários defeitos da função β -celular acompanhando a elevação, mesmo de pequeno grau, da glicemia de 2 horas do TOTG (16,68). Entre aqueles defeitos destaca-se a diminuição (nos diferentes graus de TGD) ou mesmo ausência (no DMT2) de sua 1ª fase ou fase rápida de secreção (68-69). Anteriormente, em estudo experimental com voluntários humanos com TGN, em que se impediu a liberação precoce de insulina, observou-se diminuição da tolerância à glicose (70).

Vários estudos sugeriram que a 1ª fase de secreção de insulina, que é bifásica ao seu principal estímulo - a glicose, é um mecanismo importante para rapidamente mudar os processos metabólicos de jejum para o pós-prandial. Durante o estado de jejum, as concentrações tissulares de insulina são baixas, a

lipólise e a concentração dos ácidos graxos livres circulantes são elevadas e as necessidades de glicose do cérebro e de outros tecidos, dependentes exclusivos deste substrato energético, são fornecidas pela produção endógena de glicose (principalmente pelo fígado). O aumento inicial da glicemia após a ingestão de uma refeição estimula um aumento rápido da secreção de insulina (1ª fase) que causa o aumento necessário da concentração intersticial de insulina. O efeito antilipolítico da insulina nos adipócitos causa uma diminuição rápida dos ácidos graxos livres e inibição da produção endógena de glicose. A 1ª fase da resposta insulínica poderia também aumentar a eficácia da utilização de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. Assim, em minutos, o estado metabólico é eficientemente mudado de produção de glicose para utilização de glicose (29).

Várias linhas de pesquisa evidenciam que a 1ª fase de secreção de insulina é influenciada em grau substancial por fatores genéticos (29). Estudos de familiares de indivíduos com DM2, de diferentes grupos populacionais, indicaram que a diminuição da 1ª fase de secreção de insulina é defeito precoce e então herdado (17,18,71-73) e que aproximadamente 2/3 da variação da 1ª fase de secreção de insulina pode ser atribuída a fatores familiares (74-77). Embora, genes específicos (17,74,73), que afetem a secreção de insulina no DM2, não foram ainda identificados, estudos de indivíduos jovens com o diabetes da maturidade (MODY) estabeleceram que mutações de gene único que afetam o desenvolvimento ou a função (então, a secreção de insulina) podem causar o diabetes (78-81). Ainda, vários modelos de diabetes em roedores, tal como o rato Zucker diabético, manifestam resposta secretória de insulina exagerada antes de desenvolverem o diabetes, sugerindo que esta característica poderia ser uma manifestação precoce de desregulação da célula β (29).

Também, várias condições ambientais e metabólicas podem afetar a 1ª fase de secreção de insulina (29): exposição a ambiente intra-uterino de mãe apresentando diabetes (82-87); dieta com conteúdo elevado de gordura saturada (88); lipotoxicidade (89-91); glicotoxicidade (92-96).

A 1ª fase ou fase rápida de secreção de insulina é estimulada e pode ser quantificada pelos testes de estímulo com glicose via endovenosa, dos quais é considerado o padrão-ouro, o *clamp* hiperglicêmico. O incremento da resposta

insulínica aos 30 minutos, após uma carga oral de glicose em relação ao incremento da glicemia no mesmo intervalo de tempo, ou índice insulínogênico, é expressão da 1ª fase de secreção de insulina, que nesta situação (estimulação mais fisiológica das células β) é melhor denominada de resposta insulínica precoce (29).

A perda da 1ª fase (fase rápida ou precoce) da secreção insulínica causa inicialmente hiperglicemia pós-prandial, que com a progressão da doença, piora para hiperglicemia clínica (29).

Em diferentes grupos populacionais (23,30,97,98) e mesmo em nosso meio (31), indivíduos com TGD manifestam diminuição da 1ª fase de secreção de insulina, considerando-se o grau de resistência à insulina vigente.

A resposta insulínica aos 30 minutos do TOTG diminui bem antes do diagnóstico de TGD (glicemia de 120 minutos do TOTG ≥ 140 e < 200 mg/dL) (16).

Em índios Pima, quando a 1ª fase da resposta insulínica é disposta como função da glicemia de jejum, evidencia-se que aqueles com glicemia de jejum acima de 110 mg/dL não apresentam a 1ª fase de secreção insulínica (29).

O grupo dos progressores não apresentaram na avaliação inicial, diminuição da resposta precoce da insulina a uma carga oral de glicose, comparativamente aos não-progressores. Este resultado diferiu de outros estudos com grupos populacionais diferentes (1,35), possivelmente pelo número de pares avaliados ser pequeno e por ser este parâmetro de expressão da 1ª fase de secreção de insulina menos sensível ou de aparecimento mais tardio que o mesmo parâmetro, obtido pelos testes endovenosos com glicose. Em estudos populacionais com americanos de origem japonesa (24,99), americanos de origem mexicana (100,101) e com finlandeses (26) ao TOTG, a resposta precoce da insulina ou índice insulínogênico diminuída foi parâmetro preditor de evolução do estado de TGN para o DMT2.

A fase rápida ou 1ª fase de secreção de insulina ao teste do *clamp* hiperglicêmico, tanto expressa como pico ou somatória (esta mais comumente utilizada), foi significativamente diminuída no grupo dos progressores em relação a dos não-progressores, precocemente, quando na fase de TGN. Com a técnica do

clamp hiperglicêmico, a ideal para avaliação da secreção de insulina, mas não aplicável à prática clínica, pode-se concluir que defeito precoce, possivelmente primário, de função das células β , está envolvido na patogênese do DMT2. Este resultado está de acordo com estudos prévios, em que no estado de TGN e considerando-se a resistência à insulina presente, os testes endovenosos de estímulo com glicose indicaram deficiência da fase rápida de secreção de insulina como fator preditor de desenvolvimento do DMT2, e assim, já presente em indivíduos com TGN e risco aumentado para o DMT2. Entre estes estudos citam-se alguns: 1) transversais em grupos de risco para o DMT2: a) parentes em primeiro grau de portadores de DMT2 (17,8,71-73), b) gêmeos univitelínicos, em que um já apresenta DMT2 (19,102), c) mulheres com passado de DMG (21,103-105), d) filhos de mães que apresentaram diabetes durante a gestação (83,85,86); 2) longitudinais em suecos (106), em índios Pima (23,107) e mais recentemente, em mulheres hispânicas com passado recente de DMG (61).

Na fase de TGN os grupos não diferiram quanto à 2ª fase de secreção de insulina, defeito que ocorre posteriormente ao da 1ª fase. Poucos estudos avaliaram a 2ª fase de secreção de insulina como fator de risco para o DMT2. Em americanos de origem caucasiana, parentes em 1º grau de diabéticos tipo 2, pareados com o grupo controle quanto aos fatores que causam resistência à insulina e no estágio de TGN, observou-se diminuição da 2ª fase de secreção de insulina (17). Mais uma vez, este estudo diferiu do nosso, quanto ao número de participantes, que foi maior, e à etnia.

Por outro lado, deve-se ressaltar que o grupo dos progressores, inicialmente, apresentavam sensibilidade à insulina semelhante à do grupo dos não-progressores. Este resultado está de acordo com a maioria dos estudos em parentes de primeiro grau de portadores de DMT2, quando com TGN e pareados, com o grupo controles, quanto aos parâmetros que sabidamente interferem na sensibilidade à insulina (16). Entre estes estudos, citam-se alguns que envolveram indivíduos caucasianos avaliados pela técnica do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico: Handberg et al. (108), Nyholm et al. (109), Pimenta et al. (17) e van Haeften et al. (18).

De fundamental importância foi a observação de diminuição do índice de disposição apresentado pelos progressores. Para cada grau do ISI os progressores, em relação aos não-progressores, tiveram uma menor capacidade de resposta pelas células β -pancreáticas. Esta deficiência foi o mais forte preditor metabólico de evolução para o DMT2 em índios Pima (23), finlandeses participantes do Botnia Study (26) e em mulheres hispânicas com passado recente de DMG (61).

A disfunção das células β com conseqüente hiperglicemia, não acompanhada de diminuição da sensibilidade à insulina, observada nos progressores na fase de TGN, sugeriu ser o defeito primário do DMT2. Tal observação é reforçada pelo agravamento daquele defeito, no espaço de nove anos, nos progressores, não acompanhado de maior ganho de peso e da adiposidade central por estes, em relação ao grupo dos não-progressores (estudo seguinte).

IB. Avaliação Prospectiva dos Grupos Progressores (P) e Não-Progressores (NP) Quanto à Tolerância à Glicose

Após o espaço de tempo médio de 9 anos ambos os grupos aumentaram o valor do IMC e, portanto, ganharam peso e os valores das medidas indicativas da gordura abdominal (CC, C/Q). Apesar do ganho ponderal, em média, os dois grupos mantiveram-se na categoria de sobrepeso. Estes resultados são próprios do envelhecimento (28), todavia, não se observou diferença entre os grupos progressor e não-progressor, o que contraria vários estudos longitudinais, com período observacional de 5 a 10 anos, envolvendo diferentes grupos populacionais (23-26,66). Nestes estudos foram fatores de risco para o desenvolvimento do DMT2 o maior ganho de peso, o aumento do IMC e o aumento da gordura abdominal (C/Q ou CC ou imagem por tomografia computadorizada). Também os grupos mantiveram-se normotensos, não havendo elevação da PA sistólica ou diastólica nos progressores. No estudo longitudinal de 6 anos de observação com grupo populacional da Finlândia e da Suécia (Botnia

Study) a elevação da PA diastólica foi um dos fatores de risco menores para o DMT2 (26). A diferença de resultados pode ser devido ao menor número de participantes em nosso estudo em relação à maioria dos acima citados, que eram populacionais, e às características de nossa população, que resulta de uma miscegenação de etnias, em que a disfunção inicial das células β seria mais grave.

O grupo dos progressores e dos não-progressores tiveram elevação semelhante dos níveis de triglicérides séricos, sem atingir níveis de hipertrigliceridemia. Com o aumento de peso, principalmente por aumento da massa gorda visceral, como sugerido pelos resultados observados, tem-se lipólise aumentada e conseqüentemente elevação dos triglicérides na circulação. No Botnia Study, Lyssenko et al. (26) observaram como fatores de risco de menor poder a elevação dos triglicérides séricos e a diminuição da concentração sérica da HDL-colesterol. A diferença de resultados poderia ser explicada como fizemos no parágrafo anterior.

Com o envelhecimento há elevação dos valores glicêmicos de jejum (28), o que observou-se para os dois grupos, todavia, nos progressores houve um aumento maior. Concomitantemente, os valores basais da insulina plasmática se mantiveram ao longo do tempo, para os grupos, sugerindo para os progressores uma secreção basal de insulina desproporcionadamente diminuída. Estudos longitudinais com duração de 5 a 7 anos e envolvendo grupos populacionais diversos, como: índios Pima (65), americanos de origem mexicana - San Antonio Heart Study (110), mexicanos de baixa-renda (25) e finlandeses e suecos - Botnia Study (26) observaram que a elevação da glicemia de jejum é uma característica daqueles que apresentam deterioração da tolerância à glicose. Lyssenko et al. (26) propuseram como fortes preditores do DMT2 e aplicáveis à prática clínica: 1) presença de história familiar de DMT2, 2) $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e 3) glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dL}$. Por outro lado, a maioria destes estudos observaram, também como fator de risco para o DMT2, a elevação dos valores da insulina plasmática de jejum, que foi considerada expressão de resistência à insulina por Haffner et al. (110). Esta diferença em relação ao nosso estudo pode ser devida ao nosso tamanho amostral menor e principalmente ao fato de nossos dois grupos terem

sido muito semelhantes quanto às principais características que causam resistência à insulina.

O valor da hemoglobina glicada elevou-se, acompanhando o aumento glicêmico, que ocorre com o envelhecimento (28), de forma semelhante em os grupos, sem ultrapassar o limite superior da normalidade. Segundo as diretrizes recentes, divulgadas pela Associação Americana de Diabetes (111) a hemoglobina glicada não é parâmetro para diagnóstico de DMT2.

Com o intervalo de tempo de 9 anos, os participantes passaram da década de 30 para a de 40 anos, o que não foi suficiente para modificar as curvas da glicose e da insulina plasmáticas após uma carga oral de 75 g de glicose no grupo dos não-progressores. De fato, Basu et al. (28) relataram elevação da curva glicêmica e resposta insulínica total acima do basal aumentada, mas com diminuição da resposta inicial (primeiros 20 minutos) a uma refeição mista, quando compararam indivíduos de 70 anos com jovens (24 anos). Por outro lado, os progressores apresentaram elevação da curva glicêmica, principalmente na segunda hora, e da resposta insulinêmica na segunda hora, tendo sido atrasado de 30 minutos o pico da resposta (aos 90 ao invés de aos 60 minutos), após a ingestão oral de 75 g de glicose. Este resultado sugere disfunção das células β , isto é, retardo de resposta ao estímulo com glicose (2,30,31,112) e resposta final aparentemente elevada, mas inapropriadamente diminuída para os níveis glicêmicos aumentados (30-32,112). Estes defeitos de função das células β são precoces na evolução para o DMT2 (30-32,112). Em estudos populacionais e longitudinais, com período de acompanhamento de 5 a 10 anos, com diferentes grupos étnicos observou-se que a elevação da glicemia após 120 minutos da carga oral de glicose é característica da progressão para a intolerância à glicose, tendo sido o principal preditor de evolução para o DMT2 no estudo FINMONICA (66). Nestes estudos a medida da insulina plasmática aos 120 minutos do TOTG teve resultados diversos: sua elevação foi um dos fatores de risco para o DMT2 em americanos de origem mexicana (San Antonio Heart Study) (110) e sua diminuição o foi nos mexicanos de baixa-renda (25). No primeiro estudo também houve elevação da glicemia durante a segunda hora do TOTG e assim, a resposta insulínica, na verdade, é inapropriadamente diminuída para os níveis glicêmicos.

No intervalo de tempo de cerca de 9 anos, os participantes não-progressores mantiveram o valor do índice insulinogênico, ou seja, a fase precoce de secreção de insulina, enquanto os progressores apresentaram significativa diminuição deste parâmetro. Este resultado está de acordo com estudos anteriores, com diferentes grupos étnicos (24,26,29,110,113,114), inclusive de nosso meio (31), em que a diminuição da fase precoce de secreção de insulina é defeito presente nos vários estágios da intolerância à glicose e um fator de risco para a evolução para o DMT2. A diminuição da fase inicial da secreção de insulina é determinante da hiperglicemia pós-prandial (29,69).

Na avaliação atual os indivíduos progressores não foram submetidos ao *clamp* hiperglicêmico porque no estudo prévio, do qual participaram alguns deles, observou-se secreção de insulina sem alteração da sensibilidade periférica à insulina (31). Tal resultado tem o apoio de estudo semelhante que se realizou com americanos de origem caucasiana (30) e de outros autores (67,72)

Concluindo, nos estudos realizados com os indivíduos progressores deste meio, comparativamente aos não-progressores, em que a maioria dos fatores de resistência à insulina estavam igualmente presentes nos dois grupos, a disfunção das células β é o fator de risco ou o determinante da evolução para a intolerância à glicose (estadio de TGD ou DMT2) (1,29,107,115).

IIA. Estudo Transversal da Secreção e Ação da Insulina em Parentes em Primeiro Grau de Portadores de DMT2

O DMT2 compreende 80-90% de todos os portadores de diabetes na maioria dos países (16), incluindo o Brasil. Constitui um problema de saúde importante e de magnitude crescente na medida em que a população envelhece e torna-se mais obesa. As complicações macro- e microvasculares do DMT2 causam pronunciada morbidade e mortalidade e respondem por grande parte do ônus financeiro imposto pela doença (1).

O DMT2 é doença extremamente heterogênea, sendo que na maioria (70-85%) dos portadores a etiologia permanece pouco esclarecida (16).

O DMT2 é caracterizado por defeitos de secreção e ação da insulina (116). Estes dois fatores são importantes na patogênese da doença e ambos são influenciados por fatores genéticos e ambientais (116). O momento exato e a importância relativa com que os dois fatores aparecem e têm papel na história natural da doença são ainda controversos (116).

Em índios Pima, a resistência à insulina, quando avaliada pela técnica do *clamp* insulínico, foi um importante fator de risco para o futuro desenvolvimento do diabetes, mas o declínio da resposta insulínica aguda ao teste endovenoso de estímulo com glicose foi o melhor sinalizador de progressão da doença (23). Portanto, a resistência à insulina pode ser o melhor indicador de risco, mas a secreção de insulina parece ser o fator patogênico chave do desenvolvimento da doença (29,116). Todavia, devido às peculiaridades deste grupo étnico, não se tem certeza de que estes achados sejam completamente transferíveis aos outros grupos étnicos.

Uma vez que o DMT2 tem uma forte base genética (16), parentes em primeiro grau de pacientes diabéticos devem fornecer importante auxílio na reconstrução da história natural da doença. No entanto, os resultados destes estudos não são uniformes, com alguns enfatizando a presença de resistência à insulina nos parentes (97,117-120), outros fortemente apóiam o aparecimento precoce de defeitos na secreção de insulina (17,18,19,121), e ainda outros relataram evidência para ambas as anormalidades (116,122-124).

Vários métodos, diferentes grupos étnicos, heterogeneidade da doença e diferentes critérios para seleção dos indivíduos controle podem responder por estes achados aparentemente contraditórios. É de especial relevância que se considere que a célula β se adapta ao grau de sensibilidade à insulina (ou resistência à insulina) (23,125-127).

Há cerca de 9 anos foi feito pareamento rigoroso quanto a: gênero, idade, IMC e C/Q entre indivíduos com TGN, com e sem parentes em primeiro grau de portadores de DMT2 (27). Foram avaliados 56 pares por meio do TOTG e 48 pares pela técnica do *clamp* hiperglicêmico. Devido à ótima correlação observada em estudos anteriores (17,44) entre o índice de sensibilidade à insulina (ISI) derivado do *clamp* hiperglicêmico e o medido pela técnica padrão-ouro - o

clamp euglicêmico, utilizou-se o primeiro para avaliar a secreção de insulina: 1ª e 2ª fases e o ISI. Não se encontrou diferença entre os grupos. A média etária dos grupos era de 34-35 anos, e como o DMT2 geralmente se manifesta depois dos 40 anos, propôs-se o reestudo dos participantes após 5 a 10 anos.

O reestudo foi então, agora realizado, após cerca de 9 anos. Repetiu-se exatamente o primeiro estudo, exceto com o acréscimo da dosagem da pró-insulina, uma vez que a secreção pelas células β de maior quantidade deste pró-hormônio, em relação ao seu hormônio - a insulina, é defeito precoce naqueles que evoluem para o DMT2 (32).

Foi possível formar e reavaliar apenas 16 pares, que compreenderam aproximadamente 30% dos pares inicialmente estudados.

As curvas da glicose, da insulina e da pró-insulina plasmáticas, assim como as razões entre insulina e glicose e entre pró-insulina e insulina plasmáticas ao TOTG não mostraram diferença entre os grupos, novamente. O TOTG é menos sensível que os testes de estímulo por infusão de glicose, principalmente em estudos não populacionais, para detecção de defeitos da função β -celular. Da revisão feita por Gerich (16) sobre os principais trabalhos que avaliaram a secreção de insulina e/ou a sensibilidade à insulina em parentes em primeiro grau de indivíduos com DMT2 e em fase de TGN, publicados nas décadas de 60 a 90, 32 utilizaram o TOTG, nos quais 13 (40,6%) também não observaram diferenças com o respectivo grupo controle. Entre estes estudos há alguns envolvendo número de parentes em primeiro grau, menor que o deste trabalho (68), mas a maioria envolveu tamanho amostral maior (17,128) e mesmo indivíduos com história familiar mais intensa, como filhos de ambos os pais diabéticos (129). Ainda, alguns destes trabalhos não observaram alterações ao TOTG, mas redução da secreção de insulina ao teste endovenoso de tolerância à glicose (129) ou ao *clamp* hiperglicêmico (17).

Também ao *clamp* hiperglicêmico não se observou diferença entre os familiares e não-familiares quanto à secreção de insulina (1ª e 2ª fases) e ao ISI, mesmo com o envelhecimento dos indivíduos. Da revisão feita por Gerich (16), já citada, verificou-se que 38% dos autores não observaram defeito da função das células β e 54% não relataram alteração da sensibilidade à insulina em parentes

em primeiro grau de portadores de DMT2, na fase de TGN. Alguns estudos não verificaram distúrbio em nenhum dos dois parâmetros, seja envolvendo pequeno (68) ou grande (72) número de familiares, e mesmo em 12 filhos de ambos os pais com DMT2 (130).

Uma vez que, durante o intervalo de tempo de cerca de 9 anos houve progressão de TGN para TGD ou DMT2 em 17 familiares (21,5%), não se ter observado nenhum defeito dos dois fatores envolvidos na patogênese do DMT2, pode ser conseqüência do número pequeno de pares reestudados. Esta conclusão se fundamenta no fato de o DMT2 ser, em geral, doença poligênica e heterogênea, ainda não esclarecida. A presença ou a ausência de parentes em primeiro grau com DMT2 não identificará completamente os indivíduos com e sem os genes para o DMT2, respectivamente. Assim, a proposta é continuar-se a recrutar os indivíduos para atingir-se no mínimo 20 pares e idealmente 25 a 30 pares.

IIB. Estudo Prospectivo da Secreção e Ação da Insulina em Parentes em Primeiro Grau de Portadores de DMT2

No intervalo de tempo de cerca de 9 anos para os com e sem familiares em 1º grau de portadores de DMT2 observou-se comportamento semelhante quanto às variáveis demográficas e ao metabolismo da glicose. Assim, os resultados deste estudo confirmam os da avaliação transversal atual, uma vez que, inicialmente, também ambos os grupos eram semelhantes.

Com o envelhecimento de 9 anos os grupos HF⁺ e HF⁻ ganharam peso, mantendo ou atingindo o estadio de sobrepeso, respectivamente, concomitantemente houve aumento semelhante da gordura abdominal, expressa pela CC e razão C/Q, tendo sido o maior o acréscimo do CC nos HF⁻. Esta evolução das características demográficas são próprias do envelhecimento (28).

O acréscimo do peso e da gordura visceral nos dois grupos, todavia, não foi suficiente para causar distúrbio da pressão arterial, do perfil lipídico, da HbA_{1c} e da curva da glicose plasmática ao TOTG (ou da tolerância à glicose).

Ainda, a resposta insulínica não se alterou, incluindo a resposta precoce, em ambos os grupos.

A técnica do *clamp* hiperglicêmico permite a melhor avaliação da função das células β e também da sensibilidade periférica à insulina. O experimento do *clamp* hiperglicêmico foi muito semelhante nos dois momentos do estudo para os dois grupos. Assim, pode-se verificar que a secreção de insulina em sua 1ª e 2ª fases e o ISI não se modificaram ao longo do tempo, tanto no grupo HF⁺ como para o HF⁻.

A semelhança entre os grupos HF⁺ e HF⁻ quanto ao metabolismo da glicose, inicialmente e após cerca de nove anos ficam confirmadas por este estudo prospectivo. Ambos os grupos ganharam adiposidade central em grau, sendo maior no HF⁻, mantendo a função β pancreática e a resposta tecidual à insulina.

Poucos estudos avaliaram longitudinalmente parentes em 1º grau de diabéticos tipo 2. Martin et al. (131) acompanharam por 6 a 25 anos, 155 filhos de ambos os pais com DMT2, que inicialmente tinham TGN e foram submetidos ao teste endovenoso de tolerância à glicose, sendo analisada a captação tecidual de glicose dependente e independente da insulina e a secreção de insulina, pelo modelo mínimo. Observaram que os que se tornaram diabéticos inicialmente apresentavam menor captação tecidual de glicose e menor secreção de insulina. Este estudo difere daquele em vários aspectos, principalmente, quanto: etnia, seguramente menor carga genética dos participantes HF⁺ e menor número de participantes.

Por outro lado, como no espaço de tempo considerado, 21,5% de nosso grupo populacional tornaram-se diabéticos, a semelhança mantida do metabolismo da glicose entre os participantes com e sem familiares com DMT2 deve ser decorrente do número pequeno de indivíduos que foi possível reestudar.

CONCLUSÕES

Em indivíduos com história familiar de DMT2 observou-se aumento do peso, com maior concentração de gordura abdominal, com o passar dos anos. Contudo, não houve alterações na secreção e ação da insulina. Este resultado impõe ampliação do número de participantes, uma vez que este tipo de abordagem deve contribuir para o melhor entendimento da patogênese do DMT2.

Os indivíduos que deterioraram a tolerância à glicose, mostraram concomitantemente diminuição do índice insulinogênico com conseqüente hiperglicemia na segunda hora do TOTG e ao *clamp* hiperglicêmico, diminuição da 1ª FSI sem alteração do ISI e assim, diminuição do índice de disposição. Estes resultados sugerem que pelo menos um dos fatores primários para o desenvolvimento do DMT2 seja a deficiência das células β -pancreáticas.

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é das principais doenças do século atual, com repercussões importantes à sociedade e ao indivíduo. Para o melhor tratamento e até mesmo a prevenção, faz-se necessário melhor compreensão do DMT2. Embora haja evidência crescente quanto à superposição de um ou mais fatores que causam resistência à insulina, às células β com capacidade de compensação geneticamente limitada o(s) fator (es) primário(s) patogênico(s) do DMT2 ainda é (são) controverso(s).

O objetivo foi portanto, compreender melhor a patogênese do DMT2 avaliando-se: 1) parentes em primeiro grau de portadores de DMT2 após cerca de 9 anos; 2) indivíduos que progrediram da TGN para TGD ou DMT2.

Indivíduos e Métodos: Dos 130 indivíduos que participaram do 1º estudo (há 9 anos) 79 puderam ser reavaliados atualmente. Todos foram submetidos ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG), com dosagem da glicose e insulina a cada 30 minutos por 120 minutos após a carga oral de 75 g de glicose.

Observou-se que 17 participantes progrediram na tolerância à glicose. Assim, foram estudados os indivíduos progressores (P) versus os não-progressores (NP) (IA e IB) e os com parentes em primeiro grau de portadores de DMT2 (HF+) versus não-parentes (HF-), ambos com TGN (IIA e IIB), numa abordagem transversal e prospectiva, respectivamente.

Para cada um dos estudos, os grupos foram comparados quanto: a) às características clínicas e bioquímicas basais; b) parâmetros obtidos durante o TOTG; c) parâmetros obtidos do *clamp* hiperglicêmico. A glicose foi determinada pelo método da glicose oxidase; a insulina, por radioimunoensaio de fase sólida e a pró-insulina, pelo ensaio imuno-enzimático. A análise estatística dos resultados foi realizada pelo teste t de Student e Mann-Whitney para as variáveis paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. E análise da variância de medidas repetidas para as variáveis estudadas nos estudos prospectivos (RMANOVA).

Resultados: IA estudo transversal entre P vs NP: foi realizado pareamento, levando-se em consideração idade, gênero, índice de massa corpórea (IMC), circunferência de cintura (CC) e razão das circunferências da cintura e

quadril (C/Q); obtendo-se 14 pares. Os P diferiram dos NP quanto a: 1) maior C/Q; 2) maior frequência de história familiar para DMT2; 3) hiperglicemia na segunda hora do TOTG; 4) maior área total sob a curva da glicose plasmática; 5) diminuição da primeira fase de secreção de insulina; 6) menor taxa de infusão de glicose e 7) menor índice de disposição.

IB (estudo prospectivo entre P vs NP): ao longo dos 9 anos houve aumento semelhante para os 2 grupos de IMC, CC e C/Q; da glicemia de jejum; hemoglobina glicada; dos triglicérides, todavia os P mantiveram a glicemia de jejum mais elevada. Ao TOTG, a curva glicêmica se manteve nos NP, enquanto se elevou nos P; a curva insulinêmica se manteve, para os grupos, mostrando-se no momento atual, mais elevada na última hora do TOTG e com pico mais tardio nos P em relação aos NP. Assim, houve diminuição do índice insulinogênico, nos P.

IIA (estudo transversal entre HF⁺ vs HF⁻): dos 38 participantes com TGN, no momento atual e que puderam participar do *clamp* hiperglicêmico formaram-se 16 pares, quanto a: gênero, idade, IMC, CC e C/Q. A comparação entre os HF⁺ e HF⁻ não mostrou diferenças quanto a: 1) características clínicas e bioquímicas basais; 2) variáveis obtidas do TOTG e 3) variáveis obtidas do *clamp* hiperglicêmico.

IIB (estudo prospectivo entre HF⁺ vs HF⁻): no intervalo de tempo considerado os grupos HF⁺ e HF⁻ mostraram evolução semelhante quanto a: 1) características laboratoriais basais; 2) parâmetros obtidos do TOTG e 3) parâmetros obtidos do *clamp* hiperglicêmico. Os HF⁻ ganharam mais peso e as medidas de adiposidade central que os HF⁺.

Conclusões: Em indivíduos com história familiar de DMT2 observou-se aumento de peso, com maior concentração de gordura abdominal, com o passar dos anos. Contudo, não houve alterações na secreção e ação da insulina. Este resultado impõe ampliação do número de participantes, uma vez que, este tipo de abordagem deve contribuir para o melhor entendimento da patogênese do DMT2.

Os indivíduos que deterioram a tolerância à glicose, mostraram concomitantemente diminuição do índice insulínogênico com conseqüente hiperglicemia na segunda hora do TOTG e, ao *clamp* hiperglicêmico, diminuição da 1ª FSI sem alteração do ISI e assim, diminuição do índice de disposição. Estes resultados sugerem que pelo menos um dos fatores primários para o desenvolvimento do DMT2 seja a deficiência das células β -pancreáticas.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the major health threats of this century that has important social and individual repercussions. Improving T2DM treatment, or even prevention, requires a better understanding of this disease. Despite increasing evidence pointing to the overlapping of one or more factors that lead to genetically impaired β -cell compensation for insulin resistance, the primary pathogenic factor(s) of T2DM remain(s) controversial.

The objective of this study was, therefore, to better understand, T2DM pathogenesis by assessing:

- 1) first degree relatives of individuals with T2DM after nine years;
- 2) individuals with normal glucose tolerance (NGT) that evolved to either impaired glucose tolerance (IGT) or T2DM.

Individuals and Methods: Of the 130 individuals who participated in the first study (nine years ago), 79 were available for re-assessment. All of them were submitted to the oral glucose tolerance test (OGTT) with measurement of glucose and insulin every 30 minutes for 120 minutes after a glucose load of 75g.

Glucose tolerance progression was observed in 17 participants. Thus, the individuals with glucose tolerance progression (P) were compared to those with non-progression (NP) (IA and IB), and those whose relatives had T2DM, i.e. positive family history (FH+) were compared with those with a negative family history (FH-), both with NGT (IIA and IIB), in both a cross-sectional and a prospective fashion, respectively.

In each study, the groups were compared in relation to: a) basal clinical and biochemical characteristics; b) OGTT parameters; and c) hyperglycemic clamp parameters. Glucose was determined by the glucose oxidase method, insulin by solid-phase radioimmunoassay; and pro-insulin by immunoenzyme assay. The statistical analysis of the results was performed by using the t test of Student and Mann-Whitney test for parametric and non-parametric variables, respectively. The repeated measures Anova test was used for the variables obtained in the prospective studies (RMANOVA).

Results: IA- cross-sectional study of P vs. NP: individuals were paired according to age, gender, body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist/hip ratio (W/H). Fourteen pairs were obtained. As compared to NP, P

individuals showed: 1) greater W/H; 2) more frequent T2DM family history; 3) hyperglycemia at 2 hours after glucose load; 4) greater total area under the plasma glucose curve; 5) impaired first-phase insulin secretion; 6) lower glucose infusion rate; and 7) lower disposition index.

IB (prospective study of P vs NP): along the nine years, both groups showed similar increases in BMI, WC, and W/H; fasting glycemia; glycated hemoglobin; and triglyceride levels. However, fasting glycemia in P was more elevated. During OGTT, there was a glycemic curve rise in P, while in NP it showed no alteration. The insulinemic curve remained unchanged in both groups, though at present it was higher at the last OGTT hour, with P showing a later peak than NP. Thus, there was an insulinogenic index decrease in P.

IIA (cross-sectional study of HF⁺ vs HF⁻): among the 38 participants with NGT available to take part in the study at the present time and be submitted to a hyperglycemic clamp, 16 pairs were obtained based on age, gender, BMI, WC and W/H. No differences were observed between HF⁺ and HF⁻ with regard to: 1) basal clinical and biochemical characteristics; 2) OGTT variables; and 3) hyperglycemic clamp variables.

IIB (prospective study of HF⁺ vs HF⁻): within the time interval considered, HF⁺ and HF⁻ showed similar evolution regarding: 1) basal laboratory characteristics; 2) OGTT parameters; and 3) hyperglycemic clamp parameters. HF⁻ increased more weight and measurements of central adiposity than HF⁺.

Conclusions: Individuals with a family history of T2DM showed weight increase with a larger concentration of abdominal fat with time. However, no changes in the action and secretion of insulin were observed. This finding reveals the number of participants should have been larger, given that this kind of approach may contribute to a better understanding of T2DM pathogenesis.

The individuals with impaired glucose tolerance showed concurrent decrease in insulinogenic index and consequent hyperglycemia at 2 hours after glucose load and at hyperglycemic clamp, reduced first-phase insulin secretion without change in insulin sensitivity index, and, as a result, a decreased disposition index. These findings suggest that at least one of the primary factors for T2DM development is pancreatic β cells failure.

REFERÊNCIAS*

- International Committee of medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references. [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2003 [last update 2003 July 09; cited 2005 Jun 01]. Available from http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.
- National Library of Medicine. List of journal indexed in Index Medicus. Washington; 2003. 240p.

1. Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:447-56.
2. Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54:727-35.
3. Malerbi DA, Franco LJ, The Brazilian Cooperative Group on the Study of diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care.* 1992; 15:1509-16.
4. Chiasson J-L, Rabas-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: Insulin resistance and β cell function. *Diabetes.* 2004; 53(suppl 3):S34-8.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care.* 2002; 25(suppl 1): S1-147.
6. Stumvoll M, Goldstein B, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005; 365:1333-46.
7. 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. *Diabetes Care.* 1997; 20:537-50.
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344:1343-50.
9. Tuomilehto J. Counterpoint: evidence-based prevention of type 2 Diabetes: the power of lifestyle management. *Diabetes Care.* 2007; 30:435-8.
10. Buchanan JA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Manoquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance, in high-risk hispanic womem. *Diabetes.* 2002; 2796-803.

11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
12. Kendall D. Thiazolidinediones: the care for early use. *Diabetes Care.* 2006; 29:154-7.
13. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002; 359:2072-7.
14. Gerich JE. Addressing the insulin secretion defect: a logical first-line approach. *Metabolism.* 2000; 49(suppl 2):12-6.
15. Gerich JE. Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2113-5.
16. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev.* 1998; 19:491-503.
17. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Evron W, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. *JAMA.* 1995; 273:1855-61.
18. Van Haeften T, Dubbeldam S, Zonderland M, Erkelens D. Insulin secretion in normal glucose-tolerant relatives of type 2 diabetic subjects: assessments using hyperglycemic glucose clamps and oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care.* 1998; 21:278-82.
19. Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995; 95:690-8.
20. Ward W, Johnston C, Beard J, Benedetti T, Halter J, Porte Jr D. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985; 34:861-9.
21. Ryan EA, Imes S, Liu D, Mc Manus R, Finegood DT, Polonsky KS, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes.* 1995; 44:506-12.

22. Catalano P, Berstein I, Wolfe R, Srikanta S, Tyzbir E, Sims E. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155:1255-62.
23. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the development of type 2 diabetes mellitus: a longitudinal study in Pima Indians. *J Clin Invest.* 1999; 104:787-94.
24. Chen K-W, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care.* 1995; 18:747-53.
25. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stern MP. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2004; 53:160-5.
26. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissén M, et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54:166-74.
27. Pimenta WP, Santos ML, Cruz NS, Aragon FF, Padovani CR, Gerich JE. Insulin secretion, insulin sensitivity, and hepatic insulin extraction in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36:301-8.
28. Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Man CD, Basu A, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance. *Diabetes.* 2003; 52:1738-48.
29. Pratley RE, Meyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2001; 44:929-45.
30. Pimenta W, Mitrakou A, Jensen T, Yki-Järvinen H, Daily G, Gerich J. Insulin secretion and insulin sensitivity in people with impaired glucose tolerance. *Diabetic Méd.* 1996; 13:S33-6.
31. Pimenta WP, Santos ML, Cruz NS, Aragon FF, Padovani CR, Gerich JE. Brazilian individuals with impaired glucose tolerance are characterized by impaired insulin secretion. *Diabetes Metab (Paris).* 2002; 28:468-76.
32. Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2004; 36:775-81.

33. O'Rahilly S, Turner RC, Mathews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Méd.* 1988; 318:1225-30.
34. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988; 318:1231-9.
35. Kahn SE. The importance of the β -cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2000; 108(6A):2S-8S.
36. Pirola L, Johnston AM, van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia.* 2004; 47:170-84.
37. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997; 20:1183-97.
38. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 273:E214-23.
39. Goldschmidt S, Light AB. A method of obtaining from veins blood similar to arterial blood in gaseous content. *J Biol Chem.* 1925; 64:53-8.
40. McGuire EAH, Helderman JH, Tobin JD, Andres R, Berman M. Effects of arterial versus sampling on analysis of glucose kinetics in man. *J Appl Physiol.* 1976; 41:S65-73.
41. Wahab PJ, Rijnsburger AWE, Oolbekkin KM, Heine RJ. Venous versus arterilised venous blood for assessment of blood glucose levels during glucose clamping: Comparison in healthy men. *Horm Metab Res.* 1992; 24:576-9.
42. Seltzer HS, Allen EW, Herran Jr Al, Brenan MT. Insulin secretion in response to glycemia stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1967; 46(3):323-35.
43. Purnes RD. Optimum numerical integration methods for estimation of area-under-the-curve (AUC) and area-under-the-moment-curve (AUMC). *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992; 20:221-227.

44. Mitrakou A, Vuorinen-Markkola H, Raptis G, Taft I, Makon M, Stumph P, et al. Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:379-82.
45. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloh DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993; 42:1663-72.
46. Pearson TA. Alcohol and heart disease. *Circulation.* 1996; 94:3023-5.
47. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *J Brás Pneumol.* 2004; 30(supl. 2): S2-76.
48. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia - V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2006: 21-2.
49. Kissebah AH. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Rev.* 1997; 5:8-20.
50. Epstein O, Perkin GD, Cookson J, Bono DP. Exame clínico. 3^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.131-4.
51. Sacks DB, Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p.790-7.
52. Sartori MS, Aragon FF, Padovani CA, Pimenta WP. Contribuição da glicemia pós-desjejum para o controle glic mico do paciente com Diabetes Mellitus tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50:53-9.
53. Norman GR, Streiner DL. Biostatistics: the bare essentials. St. Louis: Morby Year Book; 1994, 260.
54. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat.* 1964; 35:716-25.
55. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportion. *Technometrics.* 1965; 7:247-54.
56. Johnson RA & Wichern DW. Applied multivariate statistical analysis. 5th ed. New Jersey: Prentice Hall, 2002.
57. Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and

- subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism*. 1995; 44:1617-25.
58. Brochu M, Starling RD, Tchernof A, Mathews DE, Garcia-Rubi G, Pochlman ET. Visceral adipose tissue as an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 83:2378-84.
 59. Ferannini E, Balkan B, Cappack SW, Dekker JM, Mari A, Nolan J, et al. Insulin resistance, insulin-response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2885-92.
 60. Yki-Järvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia*. 1995; 38:1378-88.
 61. Xiang AH, Wang C, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Buchanan TA. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic β -cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55:1074-9.
 62. Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JC, Wallum BJ, Porte Jr D. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*. 1987; 30:698-702.
 63. Polonsky KS. The β -cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes*. 1995; 44:705-17.
 64. LeRoith D. β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: Role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med* 2002; 113:3S-11.
 65. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*. 2000; 24:89-94.
 66. Qiao Q, Lindström J, Valle TT, Tuomilehto J. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia. *Diabetic Med*. 2003; 20:1027-33.
 67. Piché ME, Lemieux S, Pérusse L, Weisnagel SJ. High normal 2-hour plasma glucose is associated with insulin sensitivity and secretion that may predispose to type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48:732-40.

68. Byrne MM, Sturis J, Sobel RJ, Polonsky KS. Elevated plasma glucose 2h postchallenge predicts defects in β -cell function. *Am J Physiol.* 1996; 270:E572-9.
69. Suzuki H, Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Taniguchi A, Nakai Y, et al. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2003; 26:1211-5.
70. Calles-Escandon J, Robbins D. Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes.* 1987; 36:1167-72.
71. Rojas L, Soeldner JS, Gleason RE, Kahn CB, Marble A. Offspring of two diabetic parents: differential serum insulin responses to intravenous glucose and tolbutamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969; 29:1569-79.
72. O'Rahilly S, Rudenski A, Burnett M, Nugent T, Hosker J, Darling P. Beta cell dysfunction rather than insulin insensitivity is the primary defect in familial type II diabetes. *Lancet.* 1986; 2:360-4.
73. Thorburn AW, Proietto J. Peripheral tissue glucose uptake is not reduced after an oral glucose tolerance load in Southern Italian subjects at risk for developing non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 1999; 48:80-5.
74. Iselius L, Lindsten J, Morton NE, Efendić S, Cerosi E, Haegermark A, et al. Evidence for an autosomal recessive gene regulating the persistence of the insulin response to glucose in man. *Clin Genet.* 1982; 22:180-94.
75. Janssen RC, Bogardus C, Takeda J, Knowler WC, Thompson DB. Linkage analysis of acute insulin secretion with GLUT2 and glucokinase in Pima Indians and the identification of a missense mutation in GLUT2. *Diabetes.* 1994; 43:558-63.
76. Sakul H, Pratley R, Cardon L, Ravussin E, Mott D, Bogardus C. Familiality of physical and metabolic characteristics that predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Am J Hum Genet.* 1997; 60:651-6.

77. Lehtovirta M, Kaprio J, Forsblom C, Ericksson J, Tuomilehto J, Groop L. Insulin sensitivity and secretion in monozygotic and dizygotic twins. *Diabetologia*. 2000; 43:285-93.
78. Frogue P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a new subtype of non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 328:697-702.
79. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Henzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1-alpha gene in maturity onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature*. 1996; 384:455-8.
80. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4-alpha gene in maturity onset diabetes of the Young (MODY 1). *Nature*. 1996; 384:458-60.
81. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habenor JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nat Genet*. 1997; 17:138-9.
82. Aerts L, Sodoyez-Goffaux F, Sodoyez JC, Malaisse WJ, van Assche FA. The diabetic intrauterine milieu has a long-lasting effect on insulin secretion by β cells and on insulin uptake by target tissues. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159:1287-92.
83. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM: Role of intrauterine environment. *Diabetes*. 1988; 37:622-8.
84. Aerts L, Holemans K, Van Assche FA. Maternal diabetes during pregnancy: consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev*. 1990; 6:147-67.
85. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995; 18:611-7.
86. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dorner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia*. 1997; 40:1094-100.

87. Gautier J-F, Wilson C, Weyer C, Mott D, Knowler WC, Conoghan M, et al. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of persons with early onset type II diabetes. *Diabetes*. 2001; 50:1828-33.
88. Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, Howard BV, Bogardus C. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein metabolism induced by a modern, high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:156-65.
89. McGarry JD. Disordered metabolism in diabetes: Have we underestimated the fat component? *J Cell Biochem*. 1994; 55:29-38.
90. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995; 44:863-70.
91. McGarry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity, and insulin secretion. *Diabetologia*. 1999; 42:128-38.
92. Savage PJ, Bennion LJ, Bennett PH. Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 49:830-3.
93. Savage PJ, Bennion LJ, Flock EV, Nagulesparon M, Mott D, Roth J, et al. Diet-induced improvement of abnormalities in insulin and glucagon secretion and in insulin receptor binding in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 48:999-1007.
94. Leahy JL, Cooper HE, Deal DA, Weir GC. Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion: a study in normal rats using chronic in vivo glucose infusions. *J Clin Invest*. 1986; 77:908-15.
95. Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest*. 1987; 80:1037-44.
96. Laedtke T, Kjems L, Porksen N, Schmitz O, Valdhuis J, Kao PC, et al. Overnight inhibition of insulin secretion restores pulsatility and proinsulin/insulin ratio in type 2 diabetes. *Am J Physiol*. 2000; 279:E520-8.
97. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstand A, Saloranta C, Widen E, Shalin C, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Méd*. 1989; 321:337-43.

98. Yoneda H, Ikagami H, Yamamoto Y, Yamato E, Cha T, Kawaguchi Y, et al. Analysis of early phase insulin responses in non-obese subjects with mild glucose intolerance. *Diabetes Care*. 1992; 15:1517-21.
99. Kahn SE, Verchere CB, Andrikopoulos S, Asberey PJ, Leonetti DL, Wahl PW, et al. Reduced amylin release is a characteristic of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes*. 1998; 47:640-5.
100. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes*. 1995; 44:1386-91.
101. Kosaka K, Kuzuya T, Hagura R, Yoshinaga H. Insulin response to oral glucose load is consistently decreased in established non-insulin-dependent diabetes mellitus: the usefulness of decreased early insulin response as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med*. 1996; 13:S109-19.
102. Cerasi E, Luft R. Insulin response to glucose infusion in diabetic and nondiabetic monozygotic twin pairs: genetic control of insulin response. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1967; 55:330-45.
103. Ward WK, Johnston CL, Beard JC, Benedetti TJ, Porte Jr D. Abnormalities of β -cell function, insulin action and fat distribution in women with histories of gestational diabetes: relationship to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 62:1043-5.
104. Dornhorst A, Edwards S, Nicholls J, Anyaoku V, McLaren D, Helsop K, et al. A defect in insulin release in women at risk of future non-insulin-dependent diabetes. *Clini Sci (Colch)*. 1991; 81:195-9.
105. Osei K, Gaillard TR, Schuster DP. History of gestational diabetes leads to distinct metabolic alterations in non-diabetic African-American women with a parental history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21:1250-7.
106. Skarfors E, Selinus K, Lithell H. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow-up of men in Uppsala. *Br Med J*. 1991; 303:755-60.
107. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pretley RE. Insulin resistance and low early phase insulin secretion predict the progression from impaired glucose tolerance (IGT) to diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care*. 2001; 24:89-94.

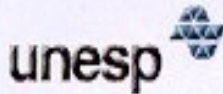
108. Handberg A, Vaag A, Vinten J. Decreased tyrosine kinase activity in partially purified insulin receptors from muscle of young, non-obese first degree relatives of patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993; 36:668-74.
109. Nyholm B, Mengel A, Nielsen S, Moller N, Schmitz O. The insulin resistance of relatives of type 2 diabetic subjects is significantly related to a reduced VO₂ max. *Diabetologia*. 1994; 37:A28.
110. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decrease insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1996; 39:1201-7.
111. ADA 2007. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30:S42-7.
112. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1992; 326:22-9.
113. Kosaka K, Hagura R, Kuzuya T. Insulin responses in equivocal and definite diabetes, with special reference to subjects who had mild glucose intolerance but later developed definite diabetes. *Diabetes*. 1977; 26:944-52.
114. Efendic S, Luft R, Wajngot A. Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 1984; 5:395-410.
115. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29:1130-9.
116. Bonadonna RC, Stumvoll M, Fritsche A, Muggeo M, Häring H, Bonora E, et al. Altered homeostatic adaptation of first- and second-phase β -cell secretion in the offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52:470-80.
117. Warram J, Martin B, Krolewski A, Soeldner S, Kahn C. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990; 113:909-15.
118. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo R. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes*. 1992; 41:1575-86.

119. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents. *Diabetes*. 1997; 46:1001-9.
120. Arslanian SA, Saad R, Bacha F, Gungor N. Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. *Diabetes Care*. 2005; 28:127-31.
121. Zanderland ML, Dubbeldam S, Erkelens DW, van Haeften TW. Lower beta-cell secretion in physically active first-degree relatives of type 2 diabetes patients. *Metabolism*. 2000; 49:833-8.
122. Schmitz O, Porksen N, Nyholm B, Skaerbaek C, Butler P, Veldhuis J, et al. Disorderly and non stationary insulin secretion in relatives of patients with NIDDM. *Am J Physiol*. 1997; 272:E218-26.
123. Laakso-Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E, Kainulainen S, Uusitupa M, Laakso M. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited: metabolic studies on offspring of diabetic probands. *J Clin Invest*. 1998; 101:86-96.
124. Nyholm B, Walker M, Gravholt CH, Shearing PA, Sturis J, Alberti KG, et al. Twenty-four-hour insulin secretion rates, circulating concentration of fuel substrates and gut incretin hormones in healthy offspring of type II (non-insulin-dependent) diabetic parents: evidence of several aberrations. *Diabetologia*. 1999; 42:1314-23.
125. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev*. 1998; 19:477-90.
126. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981; 68:1456-67.
127. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects. *Diabetes*. 1993; 42:1663-72.

128. Grodsky GM, Karam JH, Pavlatos FC, Forsham PH. Serum-insulin response to glucose in prediabetic subjects. *Lancet*. 1965; 1:290-1.
129. Serrano-Rios M, Ramos F, Rodriguez-Miñón JL, Vivanco F. Studies in prediabetes. Insulin response to oral glucose, intravenous tolbutamide and rapid intravenous glucose infusion in genetic prediabetics. *Diabetologia*. 1970; 6:392-8.
130. Johnston C, Ward WK, Beard JC, McKnight B, Porte Jr D. Islet function and insulin sensitivity in the non-diabetic offspring of conjugal type 2 diabetic patients. *Diabetic Med*. 1990; 7:119-25.
131. Martin BC, Warram JH, Krolewski A, Bergman RN, Soedner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year-follow-up study. *Lancet*. 1992; 340:925-9.

ANEXOS

Anexo I



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 04 de outubro de 2.004

OF 503/2004-CEP
MACAH/asc

*Ilustríssima Senhora
Prof.ª Dr.ª Walkyria de Paula Pimenta
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu*

Prezada Dr.ª Walkyria

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Estudo prospectivo da secreção de insulina e da sensibilidade à insulina em indivíduos de risco para diabetes tipo 2", de autoria da Dr.ª Adriana Lúcia Mendes Haddad, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião do CEP de 04 de outubro de 2.004

Situação do projeto perante o CEP: Aprovado

Atenciosamente,

*Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP*

Anexo IIa

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, portador do documento de identidade RG N^o : _____ SSP/____, residente na R./Av.: _____, na cidade de _____, estou ciente que serei submetido a dois (2) procedimentos em intervalo de tempo que variará de duas semanas a um mês um do outro, sendo que o primeiro consta da coleta de sangue antes e após a ingestão de água contendo setenta e cinco gramas de dextrosol (um tipo de açúcar) com gotas de limão num total de cinco (05) coletas de sangue, retirando no total 12 ml de sangue, durante um período de duas (2) horas. Durante o teste ficarei deitado, com soro fisiológico para manter a minha veia pérvia e não haver a necessidade de outras punções. O segundo teste, que terá duração de três (3) horas, onde, também permanecerei deitado, porém com dois acessos venosos, um em cada braço. Em uma das veias terá soro glicosado juntamente ao fisiológico, para manter minha glicemia (açúcar no sangue) em um nível constante e na outra, terá somente soro fisiológico para manter a minha veia pérvia e será nesta veia que serão colhidas as amostras de sangue, num total de quarenta (40) coletas, e retirando a quantidade total de sangue de sessenta mililitros (60ml). Após os dois testes, receberei almoço. Os testes serão realizados pela Dra. Adriana Lúcia Mendes Haddad (pesquisadora), médica experiente em testes hormonais e supervisionados pela sua orientadora Dra. Walkyria de Paula Pimenta. Sei da importância destes testes para mim, pois neles vou verificar se me apresento em estado pré diabético ou não. Sei que com estes resultados serei orientado a tomar medidas que evitem ou retardem o desenvolvimento do Diabetes mellitus e terei acompanhamento ambulatorial.

Tenho o conhecimento que em qualquer momento, mesmo durante os testes, poderei exigir seu encerramento, bem com não participar mais do experimento, sendo que esta decisão não me prejudicará nos atendimentos futuros nesta Instituição. Terei livre acesso aos resultados dos exames, porém do estes estarão contidos no prontuário. Também estou ciente que os resultados s testes serão divulgados mas terei minha identidade preservada.

Paciente

Pesquisador

Adriana Lúcia Mendes Haddad
R.: Ranimiro Lotufo, 455 Botucatu
Fone: 9708-2677 e 3815-5409
E-mail: almh@fmb.unesp.br

Anexo IIb
Termo de consentimento livre e esclarecido
Grupo Controle

Eu, _____, portador do documento de identidade RG N^o: _____ SSP/_____, residente na R./Av.: _____, na cidade de _____, estou ciente que serei submetido a dois (2) procedimentos em intervalo de tempo que variará de duas semanas a um mês um do outro, sendo que o primeiro consta da coleta de sangue antes e após a ingestão de água contendo setenta e cinco gramas de dextrosol (um tipo de açúcar) com gotas de limão num total de cinco (05) coletas de sangue, retirando no total 12 ml de sangue, durante um período de duas (2) horas. Durante o teste ficarei deitado, com soro fisiológico para manter a minha veia pérvia e não haver a necessidade de outras punções. O segundo teste, que terá duração de três (3) horas, onde, também permanecerei deitado, porém com dois acessos venosos, um em cada braço. Em uma das veias terá soro glicosado juntamente ao fisiológico, para manter minha glicemia (açúcar no sangue) em um nível constante e na outra, terá somente soro fisiológico para manter a minha veia pérvia e será nesta veia que serão colhidas as amostras de sangue, num total de quarenta (40) coletas, e retirando a quantidade total de sangue de sessenta mililitros (60ml). Após os dois testes, receberei almoço. Os testes serão realizados pela Dra. Adriana Lúcia Mendes Haddad (pesquisadora), médica experiente em testes hormonais e supervisionados pela sua orientadora Dra. Walkyria de Paula Pimenta. Sei da importância destes testes para mim, pois neles vou verificar se há algum indício de Diabetes Mellitus, uma vez que sou uma pessoa de maior risco de desenvolvê-la. Além disso, farei uma avaliação clínico-laboratorial geral (*check up*). Caso haja qualquer alteração nestes exames serei orientado a fazer acompanhamento ambulatorial, mesmo se não participar da pesquisa.

Tenho o conhecimento que em qualquer momento, mesmo durante os testes, poderei exigir seu encerramento, bem com não participar mais do experimento, sendo que esta decisão não me prejudicará nos atendimentos futuros nesta Instituição. Terei livre acesso aos resultados dos exames, porém estes estarão contidos no prontuário. Também estou ciente que os resultados dos testes serão divulgados mas terei minha identidade preservada.

Paciente

Pesquisador

Adriana Lúcia Mendes Haddad
R.: Ranimiro Lotufo, 455 Botucatu
Fone: 9708-2677 e 3815-5409
E-mail: almh@fmb.unesp.br

Anexo IIc

Nome: _____ RG: _____
Endereço: _____ fone: _____

Data da 1ª avaliação: _____

- Tolerância a glicose prévia: Grupo: HF+() (1ª geração) HF-()
- Parentes com DM2, atualmente: () 1ª G () materno () paterno
() 2ª G () materno () paterno
() ≥3ª G () materno () paterno

Data da 2ª avaliação: _____ Idade: ____ anos

- Queixas novas e importantes deste intervalo de tempo:
-
-

- Antecedentes novos: () gineco-obstétricos _____
() tabagismo () parou _____ () voltou _____
() medicamentos _____
() cirurgias _____
() alimentação _____
() atividade física _____
() doenças crônicas _____

- Exame físico:

Peso: ____ kg altura: ____ m IMC: ____ Kg/m² SA ____ m²

Cintura: ____ cm quadril: ____ cm C/Q: ____ PA: ____ mmHg

FP: ____ bpm FR: ____ mpm

Alteração importante do exame físico:

- Exames laboratoriais:

HbA1c: ____ % ac. Úrico: ____ mg/dL

Colesterol T: ____ mg/dL LDL-C: ____ mg/dL HDL-C: ____ mg/dL TG: ____ mg/dL

TOTG:

Data: _____

Glicose (mg/dl)	G0	G30	G60	G90	G120
Insulina (μ U/ml)	Ins0	Ins30	Ins60	Ins90	Ins120
Pró-Insulina (pMol/L)	PIns0	Pins30	Pins60	Pins90	Pins120

Intercorrências ou observações: _____

Clamp hiperglicêmico: somente os TGN

- 1ª fase de secreção de insulina (μ U/ml): _____
- 1ª fase de secreção de pró-insulina (pMol/L): _____
- 2ª fase de secreção de insulina (μ U/ml): _____
- 2ª fase de secreção de pró-insulina (pMol/L): _____
- TIG (mg/Kg.min): _____
- ISI (mg/Kg.min x ml/ μ U): _____

Anexo IIc

Glicemias (mg/dl):

-30	-15	0	2,5	5,0	7,5	10	15	20	30
40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
140	150	160	170	180					

- Glicemia média (60 – 180min): _____
- C.V: _____

Insulina plasmática (μU/ml):

-30	-15	zero	2,5	5,0	7,5	10	15	20
40	60	80	100	120	140	160	180	

- 1ª fase de secreção: $\Sigma + 2,5 - 10,0$ min: _____
- 2ª fase de secreção: média 140-180min: _____

Pró-Insulina plasmática (pMol/L):

-30	-15	zero	2,5	5,0	7,5	10	15	20
40	60	80	100	120	140	160	180	

- 1ª fase de secreção: $\Sigma + 2,5 - 10,0$ min: _____
- 2ª fase de secreção: média 140-180min: _____
- TIG (mg/kg.min): _____

10	20	40	60	80	100	120	140	160	180
----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----

- Média 140 – 180 min: _____
- ISI (mg/Kg.min x ml/ μU): TIG x 2ª fase ins. X 100: _____

Intercorrências ou observações: _____

Anexo III

Tabela IA2. Curva glicêmica ao teste oral de tolerância à glicose dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos.

Curva Glicêmica (mg/dL)	Grupo		Valor P
	P (n=14)	NP (n=14)	
Glicose T ₀	5,0 ± 0,6 (90 ± 11)	4,7 ± 0,6 (84 ± 10)	>0,05
Glicose T ₃₀	8,2 ± 0,6 (147 ± 25)	7,2 ± 1,2 (129 ± 22)	>0,05
Glicose T ₆₀	7,9 ± 2,2 (143 ± 40)	7,2 ± 0,6 (129 ± 25)	>0,05
Glicose T₉₀	7,2 ± 1,7 (129 ± 31)	5,8 ± 1,1 (105 ± 19)	<0,05
Glicose T₁₂₀	6,5 ± 1,1 (117 ± 19)	5,5 ± 1,0 (99 ± 18)	<0,05

Média ± desvio-padrão, teste t de Student

Tabela IA3. Curva da insulina plasmática ao teste oral de tolerância à glicose dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos.

Curva Insulinêmica* (pmol/L)	Grupo		Valor P
	P (n=14)	NP (n=14)	
Insulina T ₀	1,86 ± 0,24	1,76 ± 0,25	>0,05
Insulina T ₃₀	2,66 ± 0,24	2,66 ± 0,21	>0,05
Insulina T ₆₀	2,76 ± 0,24	2,76 ± 0,21	>0,05
Insulina T ₉₀	2,66 ± 0,27	2,56 ± 0,23	>0,05
Insulina T ₁₂₀	2,56 ± 0,30	2,36 ± 0,31	>0,05

*Dados com transformação logarítmica; média ± desvio-padrão; teste t de Student.

Anexo IV

Tabela IA4. Áreas totais das variáveis e suas razões no teste oral de tolerância à glicose dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos.

Variável	Grupo		Valor P
	P (n=14)	NP (n=14)	
ASCT glicose (mmol⁻¹.120 min)	871 ± 169	757 ± 112	<0,05
ΔASC glicose (mmol ⁻¹ .120 min)	268 ± 158	200 ± 96	>0,05
ASCT insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	57680 ± 32173	49673 ± 22946	>0,05
ΔASC insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	48001 ± 29992	41070 ± 21661	>0,05
ASCT insulina/ASC glicose (pmol/mmol)	0,90 ± 0,02	0,90 ± 0,03	>0,05
ΔASC insulina/ΔASCT glicose (pmol/mmol)	0,42 ± 0,18	0,41 ± 0,10	>0,05
Índice insulínogênico (pmol/mmol)*	2,05 ± 0,35	2,16 ± 0,24	>0,05

Média ± desvio-padrão; *dados com transformação logarítmica; teste t de Student.

Tabela IA5. Características do *clamp* hiperglicêmico dos indivíduos segundo os grupos progressores (P) e não-progressores (NP), há 9 anos.

Característica	Grupo		Valor P
	P (n=14)	NP (n=14)	
Média da glicose plasmática			
mmol/L	10,0 ± 0,0	9,9 ± 0,0	>0,05
mg/dL	181 ± 1	179 ± 1	>0,05
CV	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,3	>0,05
1ª FSI soma (pmol/L)*	2,9 ± 0,1	3,2 ± 0,1	<0,02
1ª FSI pico (pmol/L)*	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,3	<0,01
2ª FSI (pmol/L)*	2,5 ± 0,1	2,7 ± 0,1	>0,05
TIG (μmol kg⁻¹min⁻¹)	40,6 ± 3,8	52,0 ± 3,7	<0,05
ISI (μmol kg ⁻¹ min ⁻¹ .pmol ⁻¹)	13,2 ± 2,0	11,1 ± 1,8	>0,05
Índice de disposição (μmol.kg⁻¹min⁻¹)*	3,9 ± 0,2	4,2 ± 0,2	<0,05

Média ± erro-padrão; *dados com transformação logarítmica; teste t de Student, teste de Mann-Whitney. 1ªFSI: primeira fase de secreção de insulina; 2ªFSI: segunda fase de secreção de insulina; TIG: taxa de infusão de glicose; ISI: índice de sensibilidade à insulina.

Anexo V

Tabela IB3. a) Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto à curva glicêmica durante o TOTG em mg/dL.

Momento da Avaliação	Grupo	Glicose Plasmática (mg/dL)				
		Tempo (minuto)				
		T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
1ª avaliação	P	93 ± 12 ^{bA}	150 ± 29 ^{aA}	154 ± 47 ^{bA}	140 ± 39 ^{bA}	124 ± 28 ^{bA}
	NP	86 ± 10 ^{aA}	136 ± 29 ^{aA}	129 ± 37 ^{aA}	113 ± 31 ^{aA}	108 ± 27 ^{aA}
2ª avaliação	P	102 ± 17 ^{aB}	164 ± 24 ^{bA}	194 ± 41 ^{bB}	190 ± 34 ^{aB}	168 ± 27 ^{bB}
	NP	92 ± 12 ^{aB}	139 ± 26 ^{aA}	133 ± 34 ^{aA}	115 ± 33 ^{aA}	107 ± 24 ^{aA}

Média ± desvio-padrão, teste t pareado. Letras minúsculas expressam a comparação entre os grupos, e as maiúsculas expressam a comparação entre os momentos.

Tabela IB3'.b) Comparação dos indivíduos segundo os grupos Progressores (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual), quanto à curva glicêmica durante o TOTG, em mmol/L.

Momento da Avaliação	Grupo	Glicose Plasmática (mmol/L)				
		Tempo (minuto)				
		T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
1ª avaliação	P	5,2 ± 0,6 ^{bA}	8,3 ± 1,6 ^{aA}	8,6 ± 2,6 ^{bA}	7,8 ± 2,2 ^{bA}	6,9 ± 1,6 ^{bA}
	NP	4,8 ± 0,6 ^{aA}	7,5 ± 1,6 ^{aA}	7,1 ± 2,0 ^{aA}	6,3 ± 1,7 ^{aA}	6,0 ± 1,5 ^{aA}
2ª avaliação	P	5,7 ± 0,9 ^{aB}	9,1 ± 1,3 ^{bA}	10,8 ± 2,3 ^{bB}	10,5 ± 1,9 ^{aB}	9,3 ± 1,5 ^{bB}
	NP	5,1 ± 0,6 ^{aB}	7,7 ± 1,4 ^{aA}	7,4 ± 1,9 ^{aA}	6,4 ± 1,9 ^{aA}	6,0 ± 1,6 ^{aA}

Média ± desvio-padrão, teste t pareado. Letras minúsculas expressam a comparação entre os grupos, e as maiúsculas expressam a comparação entre os momentos.

Anexo VI

Tabela IB4. Comparação da insulina plasmática, durante o TOTG quanto ao grupo avaliado Progressor (P) e Não-progressores (NP) e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual).

Momento da Avaliação	Grupo	Insulina plasmática (pmol/L)				
		Tempo (minuto)				
		T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
1ª avaliação	P	1,9 ± 0,2 ^{aa}	2,6 ± 0,2 ^{aa}	2,7 ± 0,3 ^{aa}	2,7 ± 0,3 ^{aa}	2,6 ± 0,3 ^{aa}
	NP	1,7 ± 0,3 ^{aa}	2,6 ± 0,2 ^{ab}	2,7 ± 0,3 ^{aa}	2,6 ± 0,3 ^{aa}	2,4 ± 0,3 ^{aa}
2ª avaliação	P	1,82 ± 0,3 ^{aa}	2,5 ± 0,2 ^{aa}	2,7 ± 0,2 ^{aa}	2,8 ± 0,2 ^{ba}	2,8 ± 0,2 ^{ba}
	NP	1,6 ± 0,4 ^{aa}	2,5 ± 0,2 ^{aa}	2,6 ± 0,3 ^{aa}	2,8 ± 0,2 ^{aa}	2,5 ± 0,3 ^{aa}

Média ± desvio-padrão, teste t pareado; dados com transformação logarítmica. Letras minúsculas expressam a comparação entre os grupos. Letras maiúsculas expressam a comparação entre os momentos da avaliação.

Tabela IB5. Comparação das áreas sob a curva da glicose e da insulina plasmáticas, das suas razões e do índice insulínogênico, segundo os grupos Progressor (P) e Não-Progressor (NP) e o momento da avaliação.

Variável	Grupo	Momento	
		1ª Avaliação	2ª Avaliação
ASCT Glicose (mmol ⁻¹ .120 min)	P (n=11)	921 ± 212 ^{ba}	1137 ± 185 ^{bb}
	NP (n=60)	777 ± 158 ^{aa}	800 ± 157 ^{aa}
ΔASC Glicose (mmol ⁻¹ .120 min)	P (n=11)	296 ± 171 ^{aa}	456 ± 111 ^{bb}
	NP (n=60)	213 ± 131 ^{aa}	192 ± 153 ^{aa}
ASCT Insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	P (n=11)	53933 ± 27196 ^{aa}	59198 ± 20100 ^{aa}
	NP (n=60)	49649 ± 28107 ^{aa}	46391 ± 23721 ^{aa}
ΔASC Insulina (pmol ⁻¹ .120 min)*	P (n=11)	42458 ± 14784 ^{aa}	52502 ± 13581 ^{ba}
	NP (n=60)	34338 ± 34952 ^{aa}	32586 ± 14676 ^{aa}
ASCT Insulina / ASCT Glicose (pmol/mmol)*	P (n=11)	58 ± 15 ^{aa}	57 ± 14 ^{aa}
	NP (n=60)	55 ± 21 ^{aa}	52 ± 20 ^{aa}
ΔASCT Insulina / ΔASC Glicose (pmol/mmol)*	P (n=11)	177 ± 93 ^{ab}	120 ± 31 ^{aa}
	NP (n=60)	198 ± 74 ^{aa}	172 ± 73 ^{ba}
Índice Insulínogênico (pmol/mmol)	P (n=17)	2,10 ± 0,34 ^{ab}	1,87 ± 0,25 ^{aa}
	NP (n=62)	2,15 ± 0,28 ^{aa}	2,03 ± 0,39 ^{aa}

Média ± desvio-padrão; *Mediana ± semi-amplitude interquartílica; teste t de Student pareado, teste de Mann-Whitney, ASCT: área total sob a curva; ΔASC: área sob a curva a partir do valor basal; letras minúsculas expressa a comparação entre grupos e letras maiúsculas expressam a comparação entre os momentos.

Anexo VII

Tabela IIA2. Curva glicêmica ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF⁺) e sem História Familiar (HF⁻) de DMT2 na avaliação atual.

Curva Glicêmica (mmol/L) (mg/dL)	Grupo		Valor P
	HF ⁺ (n=16)	HF ⁻ (n=16)	
Glicose T ₀	4,9 ± 0,4 (87 ± 7)	4,9 ± 0,5 (88 ± 8)	>0,05
Glicose T ₃₀	7,5 ± 1,7 (135 ± 31)	7,2 ± 1,3 (130 ± 23)	>0,05
Glicose T ₆₀	7,2 ± 2,0 (130 ± 36)	6,5 ± 1,7 (117 ± 30)	>0,05
Glicose T ₉₀	6,2 ± 1,4 (112 ± 26)	5,8 ± 1,5 (105 ± 27)	>0,05
Glicose T ₁₂₀	6,0 ± 1,1 (108 ± 21)	5,4 ± 1,0 (97 ± 18)	>0,05

Média ± desvio-padrão; teste t de Student.

Tabela IIA3. Curva da insulina plasmática ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF⁺) e sem História Familiar (HF⁻) de DMT2, na avaliação atual.

Curva Insulina Plasmática (pmol/L)	Grupo		Valor P
	HF ⁺ (n=16)	HF ⁻ (n=16)	
Insulina T ₀	40 ± 24	48 ± 36	>0,05
Insulina T ₃₀	263 ± 45	350 ± 131	>0,05
Insulina T ₆₀	326 ± 97	443 ± 133	>0,05
Insulina T ₉₀	325 ± 121	354 ± 126	>0,05
Insulina T ₁₂₀	296 ± 76	315 ± 92	>0,05

Mediana ± semi-amplitude interquartilica; teste de Mann-Whitney.

Anexo VIII

Tabela IIA4. Curva da pró-insulina plasmática ao Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF⁺) e sem História Familiar (HF⁻) de DMT2 na avaliação atual.

Curva da Pró-Insulina Plasmática (pmol/L)	Grupo		Valor P
	HF ⁺ (n=16)	HF ⁻ (n=16)	
Pro-Insulina T ₀	2,05 ± 1,15	1,63 ± 0,93	>0,05
Pró-Insulina T ₃₀	6,80 ± 3,15	6,29 ± 3,75	>0,05
Pró-Insulina T ₆₀	12,80 ± 4,08	10,76 ± 4,38	>0,05
Pró-Insulina T ₉₀	14,80 ± 5,30	14,75 ± 9,22	>0,05
Pró-Insulina T ₁₂₀	17,85 ± 5,40	14,33 ± 9,42	>0,05

Mediana ± semi-amplitude interquartilica; teste de Mann-Whitney.

Tabela IIA5. Área sob a curva e suas razões das variáveis medidas durante o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) dos indivíduos segundo os grupos com História Familiar (HF⁺) e sem História Familiar (HF⁻) de DMT2 na avaliação atual.

Variável	Grupo		Valor P
	HF ⁺ (n=16)	HF ⁻ (n=16)	
ASCT glicose (mmol ⁻¹ .120 min)	790 ± 157	740 ± 134	>0,05
ΔASC glicose (mmol ⁻¹ .120 min)	207 ± 124	155 ± 112	>0,05
ASCT insulina (pmol ⁻¹ .120 min)*	36045 ± 10312	40194 ± 13332	>0,05
ΔASC insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	31916 ± 12324	37919 ± 17668	>0,05
ASCT pró-insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	1509 ± 750	1431 ± 890	>0,05
ΔASC pró-insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	1224 ± 632	1138 ± 894	>0,05
ASCT insulina/ASCT glicose	52 ± 25	62 ± 24	>0,05
ΔASC insulina / ΔASC glicose (pmol/mmol)*	14 ± 55	38 ± 79	>0,05
ASCT pró-insulina/ASCT glicose	2,0 ± 1,0	1,9 ± 1,2	>0,05
ΔASC pró-insulina / ΔASC glicose (pmol/mmol)*	7,1 ± 4,2	4,5 ± 3,9	>0,05
Índice insulinogênico (pmol/mmol)*	123 ± 62	179 ± 99	>0,05
ASCT pró-insulina/ASCT insulina*	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	>0,05
ΔASC Pró-insulina / ΔASC Insulina*	0,07 ± 0,1	0,06 ± 0,09	>0,05

Média ± desvio-padrão; *Mediana ± semi-amplitude interquartilica; teste t de Student, teste de Mann-Whitney; ASCT: área sob a curva total; ΔASC: área sob a curva calculada a partir do valor basal.

Anexo IX

Tabela IIA6. Avaliação comparativa atual entre os indivíduos com história familiar positiva (HF⁺) e história familiar negativa (HF⁻) de DMT2 quanto ao *clamp* hiperglicêmico.

Variável	HF ⁺ (n=16)	HF ⁻ (n=16)	Valor de p
Media da glicemia mmol/L (mg/dL)	10,0 ± 0,1 (180 ± 2)	10,0 ± 0,1 (181 ± 1)	>0,05
CV (%)	2,3 ± 0,9	2,4 ± 0,8	>0,05
1 ^a FSI pico* (pmol/L)	369 ± 467	431 ± 371	>0,05
1 ^a FSI soma* (pmol/L)	1018 ± 1313	943 ± 1007	>0,05
2 ^a FSI* (pmol/L)	396 ± 172	377 ± 220	>0,05
TIG (μmol.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	49,4 ± 15,9	43,4 ± 14,5	>0,05
ISI* (μmol.kg ⁻¹ .min ⁻¹ .pmol ⁻¹)	14,5 ± 9,5	11,2 ± 7,7	>0,05
Índice de disposição (μmol.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	134,7 ± 64	142,9 ± 51,8	>0,05
1 ^a FSPI pico* (pmol/L)	5,8 ± 2,5	7,1 ± 4,5	>0,05
1 ^a FSPI soma* (pmol/L)	20,1 ± 7,3	26,3 ± 16,0	>0,05
2 ^a FSPI* (pmol/L)	15,7 ± 4,3	16,1 ± 6,4	>0,05
ISPI * (μmol.kg ⁻¹ .min ⁻¹ .pmol ⁻¹)	349 ± 171	163 ± 134	>0,05
Índice de disposição (μmol.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	5381 ± 1403	4042 ± 3918	>0,05

Média ± desvio-padrão; *Mediana ± semi-amplitude interquartílica; teste t de Student, teste de Mann-Whitney. CV: coeficiente de variação; 1^aFSI: primeira fase de secreção de insulina; 2^aFSI: segunda fase de secreção de insulina; TIG: taxa de infusão de glicose; ISI: índice de sensibilidade à insulina; 1^aFSPI: primeira fase de secreção de pró-insulina; 2^aFSPI: segunda fase de secreção de pró-insulina; ISPI: índice de sensibilidade à pró-insulina.

Anexo X

Tabela IIB3. Comparação da glicose plasmática no TOTG, segundo os grupos História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2, e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual).

Momento da Avaliação	Grupo	Glicose Plasmática (mmol/L)				
		Tempo (minuto)				
		T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
1ª avaliação	HF ⁺	4,7 ± 0,5 ^{aA}	7,7 ± 2,0 ^{aA}	7,3 ± 2,5 ^{aA}	6,3 ± 1,7 ^{aA}	5,7 ± 1,4 ^{aA}
	HF ⁻	4,7 ± 0,6 ^{aA}	7,4 ± 1,3 ^{aA}	7,0 ± 1,8 ^{aA}	6,3 ± 1,7 ^{aA}	6,0 ± 1,1 ^{aB}
2ª avaliação	HF ⁺	4,9 ± 1,8 ^{aA}	7,7 ± 1,8 ^{aA}	7,4 ± 2,2 ^{aA}	6,2 ± 1,4 ^{aA}	5,9 ± 1,1 ^{aA}
	HF ⁻	4,9 ± 0,5 ^{aA}	7,3 ± 1,3 ^{aA}	6,7 ± 1,8 ^{aA}	6,4 ± 1,5 ^{aA}	5,5 ± 0,9 ^{aA}

Valor expressos em média ± desvio-padrão, técnica da análise de variância para modelo com medidas repetidas. Letras minúsculas expressam a comparação entre os grupos e maiúsculas entre os momentos.

Tabela IIB3'. Comparação da glicose plasmática, durante o TOTG quanto ao grupo História Familiar Positiva (HF+) e História Familiar Negativa (HF-) para DMT2, e o momento da avaliação: 1ª avaliação (há 9 anos) e 2ª avaliação (atual).

Momento da Avaliação	Grupo	Glicose Plasmática (mg/dL)				
		Tempo (minuto)				
		T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
1ª avaliação	HF ⁺	84 ± 9 ^{aA}	139 ± 35 ^{aA}	131 ± 45 ^{aA}	112 ± 31 ^{aA}	103 ± 26 ^{aA}
	HF ⁻	85 ± 11 ^{aA}	132 ± 32 ^{aA}	125 ± 32 ^{aA}	112 ± 27 ^{aA}	109 ± 20 ^{aB}
2ª avaliação	HF ⁺	89 ± 9 ^{aA}	139 ± 33 ^{aA}	134 ± 40 ^{aA}	112 ± 25 ^{aA}	106 ± 19 ^{aA}
	HF ⁻	89 ± 9 ^{aA}	131 ± 23 ^{aA}	121 ± 32 ^{aA}	108 ± 28 ^{aA}	98 ± 17 ^{aA}

Valor expressos em média ± desvio-padrão, técnica da análise de variância para modelo com medidas repetidas. Letras minúsculas expressam a comparação entre os grupos e maiúsculas entre os momentos.

Anexo XI

Tabela IIB4. Comparação da insulina plasmática no TOTG, segundo os grupos história familiar positiva (HF⁺) e história familiar negativa (HF⁻) para DMT2 e o momento da avaliação: 1^a avaliação (há 9 anos) e 2^a avaliação (atual).

Momento da Avaliação	Grupo	Insulina plasmática (pmol/L)				
		Tempo (minuto)				
		T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
1 ^a avaliação	HF ⁺	35 ± 34 ^{aA}	466 ± 244 ^{aB}	487 ± 302 ^{aA}	385 ± 305 ^{aA}	290 ± 187 ^{aA}
	HF ⁻	75 ± 56 ^{aA}	530 ± 291 ^{aB}	544 ± 305 ^{aA}	405 ± 241 ^{aA}	310 ± 163 ^{aA}
2 ^a avaliação	HF ⁺	57 ± 40 ^{aA}	346 ± 198 ^{aA}	416 ± 187 ^{aA}	353 ± 133 ^{aA}	322 ± 147 ^{aA}
	HF ⁻	62 ± 42 ^{aA}	359 ± 158 ^{aA}	507 ± 212 ^{bA}	466 ± 265 ^{aA}	418 ± 273 ^{aA}

Média ± desvio-padrão, técnica da análise de variância para o modelo com medidas repetidas. Letras minúsculas expressam a comparação entre os grupos. Letras maiúsculas expressam a comparação entre os momentos da avaliação.

Tabela IIB5. Comparação das áreas sob a curva e suas razões segundo o grupo História Familiar Positiva (HF⁺) e História Familiar Negativa (HF⁻) para DMT2, e o momento da avaliação.

Variável	Grupo	Momento	
		1 ^a Avaliação	2 ^a Avaliação
ASCT Glicose (mmol ⁻¹ .120 min)	HF ⁺ (n=20)	795 ± 200 ^{aA}	805 ± 165 ^{aA}
	HF ⁻ (n=18)	757 ± 151 ^{aA}	778 ± 145 ^{aA}
ΔASC Glicose (mmol ⁻¹ .120 min)	HF ⁺ (n=20)	233 ± 163 ^{aA}	212 ± 124 ^{aA}
	HF ⁻ (n=18)	209 ± 120 ^{aA}	164 ± 112 ^{aA}
ASCT Insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	HF ⁺ (n=20)	45417 ± 25586 ^{aA}	39139 ± 12339 ^{aA}
	HF ⁻ (n=18)	48406 ± 23327 ^{aA}	45719 ± 18930 ^{aA}
ΔASC Insulina (pmol ⁻¹ .120 min)	HF ⁺ (n=20)	38611 ± 23593 ^{aA}	32350 ± 11828 ^{aA}
	HF ⁻ (n=18)	39624 ± 22067 ^{aA}	38446 ± 18204 ^{aA}
ASCT Insulina / ASCT Glicose (pmol/mmol)	HF ⁺ (n=20)	58 ± 30 ^{aA}	51 ± 20 ^{aA}
	HF ⁻ (n=18)	67 ± 36 ^{aA}	64 ± 28 ^{aA}
ΔASCT Insulina / ΔASC Glicose (pmol)*	HF ⁺ (n=20)	122 ± 65 ^{aA}	129 ± 90 ^{aA}
	HF ⁻ (n=18)	226 ± 93 ^{aA}	176 ± 78 ^{aA}
Índice Insulinogênio* (pmol/mmol)	HF ⁺ (n=20)	192 ± 162 ^{aA}	210 ± 350 ^{aA}
	HF ⁻ (n=18)	223 ± 135 ^{aA}	150 ± 71 ^{aA}

Média ± desvio-padrão; *Mediana ± semi-amplitude interquartílica, teste t de Student pareado, teste de Mann-Whitney; ASCT: área total sob a curva; ΔASC: área sob a curva a partir do valor basal; letras minúsculas expressa a comparação entre grupos e letras maiúsculas expressam a comparação entre os momentos.

Anexo XII

Tabela IIB6. Comparação das características do clamp hiperglicêmico dado os momentos da avaliação e dos grupos analisados, história familiar positiva (HF⁺) (n=20) e história familiar negativa (HF⁻) (n=18) para DMT2.

Característica	Grupo	Avaliação		Valor P
		1 ^a	2 ^a	
Média da Glicemia (mmol/L / mg/dL)	HF ⁺	10,0 ± 0,0 (179 ± 1)	10,0 ± 0,0 (180 ± 0)	>0,05
	HF ⁻	10,0 ± 0,0 (179 ± 0)	10,0 ± 0,0 (180 ± 0)	>0,05
CV	HF ⁺	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	>0,05
	HF ⁻	2,8 ± 0,2	2,5 ± 0,2	>0,05
TIG	HF ⁺	51,1 ± 2,9	54,0 ± 3,9	>0,05
	HF ⁻	55,5 ± 4,0	44,2 ± 3,3	<0,05
1 ^a FSI pico	HF ⁺	489,8 ± 59,8	442,1 ± 67,9	>0,05
	HF ⁻	529,1 ± 88,3	410,6 ± 49,9	>0,05
1 ^a FSI soma	HF ⁺	1245 ± 177,9	1167,1 ± 176,6	>0,05
	HF ⁻	1449,2 ± 236,9	1124,6 ± 141,6	>0,05
2 ^a FSI	HF ⁺	421,5 ± 51,7	442,8 ± 40,0	>0,05
	HF ⁻	463,6 ± 94,5	382,1 ± 60,6	>0,05
ISI	HF ⁺	15,6 ± 1,8	14,5 ± 1,8	>0,05
	HF ⁻	15,1 ± 1,6	15,3 ± 1,7	>0,05
Índice de disposição	HF ⁺	15587,1 ± 1421,7	14104,3 ± 1821,6	>0,05
	HF ⁻	18248,4 ± 2225,5	15402,4 ± 1748,1	>0,05

Média ± erro-padrão, teste t Student. CV: coeficiente de variação; TIG: taxa de infusão de glicose; 1^a FSI: 1^a fase de secreção de insulina; 2^a FSI: 2^a fase de secreção de insulina; ISI: índice de sensibilidade à insulina.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)