

**PREVALÊNCIA DE INTOLERÂNCIA A GLICOSE E DIABETES MELLITUS EM  
MULHERES COM CÂNCER DE OVÁRIO, CORPO E COLO UTERINO**

**VANIA SALES DE QUEIROZ MUNIZ**

**Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Área de concentração: Nutrologia, do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Clínica Médica.**

**Orientadores**

**Prof. José Egidio Paulo de Oliveira**

**Profa. Lenita Zajdenverg**

**Rio de Janeiro**

**2008**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**PREVALÊNCIA DE INTOLERÂNCIA A GLICOSE E DIABETES MELLITUS EM  
MULHERES COM CÂNCER DE OVÁRIO, CORPO E COLO UTERINO**

**VANIA SALES DE QUEIROZ MUNIZ**

**Orientadores**

**Prof. José Egidio Paulo de Oliveira**

**Profa Lenita Zajdenverg**

**Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Clínica Médica.**

**Aprovada em 15 de setembro de 2008**

**Banca Examinadora:**

**Profa Katia Vergetti Bloch (Presidente)**

**Profa. Eurídice Maria de Almeida Figueiredo**

**Profa Valéria Bender Braulio**

**Prof Edson Lameu**

**Profa. Vera Lucia de Castro Halfoun**

Muniz, Vania Sales de Queiroz

Prevalência de intolerância a glicose e diabetes mellitus em mulheres com câncer de ovário, corpo e colo uterino / Vania Sales de Queiroz. Muniz -- Rio de Janeiro: UFRJ /Faculdade de Medicina, 2008. xv,74 f.: il.; 31 cm.

Orientadores: José Egídio Paulo de Oliveira e Lenita Zajdenverg  
Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Clínica Médica, 2008

Referências bibliográficas: f. 64-69

1.Diabetes Mellitus 2.Resistência à insulina 3.Neoplasias ovarianas  
4.Neoplasias do endométrio 5.Neoplasias uterinas 6.Complicações do  
Diabetes - Tese. I. Oliveira, José Egídio Paulo de. II. Zajdenverg, Lenita III.  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Clínica  
médica. Iv. Título.

## RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** Tem sido observado aumento da morbimortalidade das doenças crônico-degenerativas como câncer e diabetes(1,2). As progressões da prevalência de diabetes e intolerância a glicose encontradas em nosso país desde 1988 são alarmantes. (3,4,5,6,7,8). Diversos estudos revelam associação positiva entre câncer, de diversos sítios, e distúrbios do metabolismo energético caracterizados como diferentes graus de alterações da tolerância a glicose (ATG) e condições que levam a resistência insulínica (RI) (9,10). A análise dessa associação permitirá uma abordagem mais objetiva desta população, visando, além de medidas preventivas, a melhorar do prognóstico. **OBJETIVO:** Estimar a prevalência de intolerância a glicose (IG) e diabetes mellitus (DM), numa população de pacientes do Instituto Nacional de Câncer (INCA) do Rio de Janeiro, no momento do diagnóstico de câncer de ovário, colo e corpo uterino e investigar a associação entre ATG e os sinais clínicos e laboratoriais de resistência insulínica (RI). **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foi realizado estudo seccional com 219 pacientes selecionadas após entrevista com 260, encaminhadas da triagem do ambulatório de ginecologia do Hospital de Câncer-Unidade II (HCII) do Instituto Nacional de Cancer (INCA) no Rio de Janeiro, no momento do diagnóstico de câncer de ovário, corpo e colo de útero. Foram critérios de exclusão o diagnóstico de carcinoma de colo in situ, história pregressa de neoplasia e diabetes tipo1. Para seleção foi necessária confirmação histopatológica da neoplasia.O diagnóstico de IG e DM foi feito com base nos critérios da OMS em 2003 (16). Os exames laboratoriais realizados foram glicemia, perfil lipídico e insulinemia após 12 hs de jejum, e testes de tolerância oral a glicose (TTOG), 2 horas pós carga de 75 g de glicose anidra. Foi observada

freqüência de diagnóstico de síndrome metabólica (SM) de acordo com a "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III" (NECP-ATPIII)(20) e de sinais ecográficos de esteatose hepática não alcoólica. RESULTADOS: A prevalência de ATG no grupo do estudo (n=219) foi 56,2% (IC:95% 49.3%- 62.8%; n=123). Tinham entre 20 e 39 anos 15,1%, 25,1% tinham entre 40 e 49, 23,3% de 50 a 59, e 36,5% 60 anos ou mais. A prevalência ajustada por faixa etária foi 49,8%. A prevalência de ATG por sítio de câncer foi 63.6% (IC:95% 47.8%-77.6% ;n =28) para corpo uterino, ovário 58.3% (IC:95% 40.8%-74.5% ; n=21) e 53.2% (IC:95% 44.6%-61.7% ; n=74) colo. A razão de prevalência (RP) de ATG entre  $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$  e  $< 25 \text{kg/m}^2$  foi 1,50 (IC:95%1,11-2,03) e entre  $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$  e  $< 25 \text{kg/m}^2$  2,43 (IC:95%1,34-1,43). A freqüência de diagnóstico de SM foi 42,1% (n=91) e de esteatose 21,5% (n=31) nos exames ecográficos realizados (28,29,30,31). CONCLUSÃO: A prevalência de ATG foi duas vezes maior no grupo do estudo do que nos estudos de base populacional do nosso país. Este aumento é observado em todas as faixas de IMC. A freqüência de  $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$  e dos sinais de RI também mostraram-se elevadas. A vigilância do câncer e das alterações do metabolismo glicêmico deve levar em conta a associação entre essas duas doenças crônicas, que deverá ser alvo de futuros estudos.

## **SUMÁRIO**

Folha de Rosto	i
Ficha de Aprovação	ii
Ficha Catalográfica	iii
Resumo	iv
Resumo em idioma estrangeiro	vi
Sumário	viii
Dedicatória	ix
Agradecimentos	x
Epígrafe	xi
Lista de Tabelas	xii
Siglas e Abreviaturas	xiii

### **1-INTRODUÇÃO 16**

### **2-REVISÃO DA LITERATURA 18**

#### **2.1-CÂNCER NOS SÍTIOS GINECOLÓGICOS ESTUDADOS 17**

2.1.1-CÂNCER DE COLO UTERINO 18

2.1.2-CÂNCER DE OVÁRIO 19

2.1.3-CÂNCER DE CORPO UTERINO 20

#### **2.2-CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO2 21**

#### **2.3-INTOLERÂNCIA A GLICOSE 22**

#### **2.4- PREVALÊNCIA DE DIABETES 23**

2.4.1 PREVALÊNCIA DE DIABETES NO BRASIL 24

#### **2.5- RESISTÊNCIA INSULÍNICA 25**

#### **2.6- SÍNDROME METABÓLICA 25**

#### **2.7 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA OBESIDADE 29**

#### **2.8-ESTEATOSE HEPÁTICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA 30**

#### **2.9-ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE E CÂNCER 32**

#### **2.10- RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA IG, DM E DO CÂNCER NOS SÍTIOS ESTUDADOS 36**

### **3-1 OBJETIVO PRIMÁRIO 37**

### **3-2 OBJETIVO ESPECÍFICO 37**

### **3-3 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS 37**

### **4-POPULAÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS 38**

4.1-ENTREVISTA E COLETA DE DADOS 38

4.2- EXAMES LABORATORIAIS :

4.3 – CARACTERIZAÇÃO DOS SINAIS DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA 41

4.4- ULTRASSONOGRRAFIA HEPÁTICA	42
4.5- ANÁLISE DOS DADOS	43

**5- RESULTADOS 44**

**5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA 44**

5.1.1 SITIOS	44
5.1.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS	45
5.1.3 IDADE E IMC	47

**5.2 ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DA GLICOSE 48**

5.2.1 ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE POR SÍTIO	50
5.2.2 ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	50
5.2.3 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE POR FAIXA ETÁRIA E IMC	52
5.2.4 COMPARAÇÃO ENTRE O GRUPO QUE REALIZOU E O QUE NÃO REALIZOU TESTE DE TOLERÂNCIA A GLICOSE	53

**5.3 ANÁLISE DOS SINAIS DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA 54**

5.3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	54
5.3.2 CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL	55
5.3.4 PERFIL LIPÍDICO	56

**5.4 RESULTADOS DAS DOSAGENS DA INSULINA SÉRICA DE JEJUM 56**

**5.5 ESTEATOSE HEPÁTICA 57**

**5-DISCUSSÃO 58**

**6- CONCLUSÃO 62**

**7-RECOMENDAÇÕES 63**

**8-BIBLIOGRAFIA 64**

ANEXO A-DISTRIBUIÇÃO DO DIABETES NO MUNDO SEGUNDO ATLAS DA IDF  
70

ANEXO B-RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO DE CÂNCER 71

APÊNDICE I- FICHA DE COLETA DE DADOS 72



Dedico este trabalho ao meu marido e à minha filha,  
vida da minha existência.

Agradeço a Deus,

A graça de ter o amor e o enorme apoio da minha família, sempre fortalecendo minhas esperanças de atingir meus objetivos.

Mesmo não citando cada um daqueles que torcem ou torceram por mim, agradeço por ter ou tê-los tido em meu caminho.

O momento em que me conduziu ao Serviço de Nutrologia da UFRJ chefiado pelo Professor José Egídio Paulo de Oliveira, onde tive a honra de ter meu projeto acolhido e onde tive a benção de conhecer e ter a orientação da Professora Lenita Zajdenverg, com sua luz, excelência e amizade.

Vejo a mão Dele em cada amigo que encontrei disposto a ajudar durante o estudo que conduzimos e na boa vontade das pacientes que se propuseram a colaborar.

*Your problems would be greatly simplified if, instead of saying that you want to know the 'Truth', you were simply to say that you want to attain a state of belief unassailable by doubt. Charles. S. Peirce (1958, pg.189)*

## LISTA DE TABELAS:

- Tabela 1 Características gerais da população estudada e distribuição das características por sítio neoplásico 46
- Tabela 2 Análise descritiva da idade(em anos) das participantes 47
- Tabela 3 Distribuição dos grupos de acordo com IMC e por sítio de neoplasia 47
- Tabela 4 Distribuição do IMC nas faixas etárias (em anos) 48
- Tabela 5 Alterações da tolerância a glicose nos sítio de neoplasia 50
- Tabela 6 Prevalência das alterações da tolerância a glicose de acordo com características gerais da amostra por estrato 51
- Tabela 7 Alterações da tolerância a glicose por faixa etária(em anos), e razão de prevalência entre os grupos 52
- Tabela 8 Distribuição dos ATG nos grupos classificados de acordo com o IMC 53
- Tabela 9 Percentual de alterações da tolerância a glicose em cada grupo classificado pelo IMC,em cada faixa etária 53
- Tabela 10 Distribuição por faixa etária e por IMC das participantes que realizaram e que não realizaram TTOG 54
- Tabela 11 Distribuição das pacientes com hipertensão arterial sistêmica por sítio neoplásico estudado 55
- Tabela12 Distribuição das pacientes com circunferência abdominal >88cm nos sítios de neoplasia estudados 55
- Tabela 13 Descrição dos índices lipídicos 56

## LISTA DE QUADROS

- Quadro1 Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica 28
- Quadro 2 Especificidade do KIT Immulite 2000 insulin® 40
- Quadro 3 Pontos de corte para glicemia 41
- Quadro 4 critérios da NCEP-ATPIII 2001 42
- Quadro 5 Distribuição das alterações da tolerância a glicose em mulheres, por faixa etária, em estudos populacionais realizados no Brasil para comparação com os resultados do estudo (219 pacientes com câncer de ovário, corpo ou colo uterino). 58
- Quadro6 Comparação da prevalência de diabetes auto-referida em mulheres em estudos populacionais realizados no Brasil e na população do estudo (219 pacientes com câncer de ovário, corpo ou colo uterino).

## FIGURA

- Figura1 Fluxograma de acordo com os resultados da glicemia 49

## SIGLAS

ADA “American Diabetes Association” - Associação Americana de Diabetes

ATG Alteração da tolerância a glicose

ATP “Adult Treatment Panel “-Painel do Tratamento do Adulto

CA circunferência abdominal

DM diabetes mellitus

DM2 diabetes mellitus tipo 2

DHGNA doença hepática gordurosa não alcoólica

Dp desvio padrão

DTG diminuição da tolerância a glicose

EGIR “European Group of Insulin Resistance”- Grupo Europeu de Resistência a Insulina

EPIC” European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition” Investigação Prospectiva em Cancer e Nutrição

FIGO Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

GH “growth hormone”- hormônio do crescimento

GJA glicemia de jejum alterada

HCI Hospital de Câncer II

HDL “high density lipoprotein”- lipoproteína de alta densidade

HPV papiloma vírus humano

IC intervalo de confiança

IDF “ International Diabetes Federation”

IG intolerância a glicose

IGF “insuline like growth factor”-hormônio do crescimento insulina-símile

IGFBP “insuline like growth factor binding protein”- proteína carreadora de hormônio do crescimento insulina-símile

IMC índice de massa corporal

INCA Instituto Nacional de Câncer

IOTF International Obesity Task Force

MS Ministério da Saúde

NECP "National Educational Cholesterol Program"- Programa Nacional Educacional do Colesterol

NHANES II Second National Health and Nutrition Examination Survey- Segundo Inquérito Nacional de Exame Nutricional

OMS Organização Mundial de Saúde

RI resistência Insulínica

RP razão de prevalência

SBD Sociedade Brasileira de Diabetes

SM síndrome Metabólica

TG triglicerídeos

TTOG teste de tolerância oral a glicose

VIGITEL Inquérito Telefônico para Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas

# **PREVALÊNCIA DE INTOLERÂNCIA A GLICOSE E DIABETES MELLITUS EM MULHERES COM CÂNCER DE OVÁRIO, CORPO E COLO UTERINO**

## **1- INTRODUÇÃO**

O aumento da freqüência das doenças crônico-degenerativas, como conseqüência do prolongamento da expectativa de vida e das modificações do estilo de vida, têm elevado as estatísticas de mortalidade por câncer. Em nosso país o câncer representa a 2ª causa de morte no sexo feminino, só superado pelas doenças cardiovasculares(1).

Ainda no contexto das patologias crônico-degenerativas é alarmante o quadro quando observamos o aumento da prevalência de diabetes e intolerância a glicose, analisando as progressões dos índices encontrados nos estudos realizados em nosso país desde 1988, que estão em conformidade com o quadro observado a nível mundial. Zimmet, P. et al. em 2001(2), publicaram estudo em que mostraram projeção de aumento de 40% na freqüência de diabetes para a população brasileira, de 2000 à 2010. Eles se basearam na tendência observada em grupos populacionais de vários países. Entre 1986 e 1988, a prevalência média na população urbana brasileira de 30 a 69 anos das alterações da tolerância a glicose (ATG), integrando diabetes mellitus (DM) e intolerância a glicose (IG), era 15,4%. Na população de Ribeirão Preto em 2003 a prevalência de ATG foi 19,8% representando 28,5% a mais que a referida para o Brasil em 1988(3,4,5,6). Os mais recentes estudos disponíveis na literatura, reportam a

frequência de DM nos indivíduos adultos (com 25 anos ou mais), entrevistados pelos inquéritos populacionais realizados em 2002/2003 e 2006 pelo Ministério da Saúde (MS), variando de 5,2 a 9,4%, e entre 2,7 e 6,2% respectivamente (7,8). Estes dados, tendem no entanto, a subestimar a ocorrência da doença, uma vez que neles não estão incluídos casos não diagnosticados que dependem de fatores como a possibilidade de acesso aos serviços de saúde nas áreas pesquisadas (8).

Diversos estudos revelam associação positiva entre câncer e os distúrbios do metabolismo energético caracterizados como diferentes graus de ATG e condições que levam a resistência insulínica (RI). Saydah, S.H. et al. em 2003 (9), publicaram análise dos dados do estudo de mortalidade da NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey), em que a presença de ATG mostrou aumentar o risco relativo de mortalidade por câncer, independente de outros fatores de risco. No artigo de revisão de Cowey, S. e Hardy, R.W. em 2004(10), é estudada a hipótese de componentes individuais da síndrome metabólica (SM) contribuírem para o aumento do risco de câncer e é recomendada a exploração sistemática dessa associação como sendo de alto risco.

O reconhecimento de uma associação entre as ATG e RI com o câncer ginecológico permitirá uma abordagem mais objetiva desta população, visando, além de medidas preventivas, a melhora do prognóstico destas patologias.



## **2-REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1-CÂNCER NOS SÍTIOS GINECOLÓGICOS ESTUDADOS**

O colo de útero é o 2º sítio em frequência de acometimento oncológico na mulher, sendo a mama o primeiro (11). De menor incidência, o câncer de ovário é, no entanto, causa de 55% dos óbitos por neoplasia ginecológica (12). Vem sendo observado aumento dos índices do câncer de endométrio, que ocorre preferencialmente na fase pós-menopáusia, acompanhando a elevação da expectativa de vida (13). Esses fatores alertam para a necessidade de vigilância do câncer ginecológico.

#### **2.1-1-CÂNCER DE COLO UTERINO**

No Brasil, o câncer de colo é a neoplasia maligna mais freqüente no trato genital feminino, constituindo-se num grande problema de saúde pública. Baixo nível sócio-econômico, tabagismo, início da atividade sexual em idade precoce e uso de contraceptivos orais são fatores de risco para esta neoplasia. O principal agente promotor é o Papilomavírus Humano (HPV), ocorrendo infecção por um ou mais sub-tipos oncogênicos. A presença do HPV é condição necessária para o desenvolvimento da neoplasia, no entanto, 30% das infecções apresentam remissão espontânea em 6 meses. O estado imunológico, além das características do vírus infectante são os fatores determinantes da evolução. A predisposição à infecção persistente ou

recidivante pelo HPV é maior em mulheres com deficiência imunológica como aquelas em uso de drogas imunossupressoras, e nas portadoras de doenças como lúpus eritematoso sistêmico e diabetes mellitus (11,14).

A lesão se inicia em idade precoce e tem evolução lenta, em torno de 15 anos entre a lesão inicial e a fase clinicamente diagnosticável. O carcinoma pré-invasivo ocorre predominantemente entre 20 e 30 anos, a malignidade invasiva é mais comum a partir dos 40, e a frequência se intensifica depois dos 50 anos. A lesão maligna pré-invasiva limitada ao epitélio, sem invasão da membrana basal corresponde ao carcinoma in situ (11).

Histologicamente 90 a 95% das lesões de câncer cervical invasivo, são de células escamosas. O adenocarcinoma é menos freqüente embora venha apresentando aumento da prevalência, em virtude da diminuição relativa do carcinoma escamoso, com a melhora dos métodos de diagnóstico citológico e com o tratamento precoce. O estadiamento do câncer invasivo se baseia no tamanho do tumor, na existência de disseminação para vagina, paramétrio, bexiga, reto e na presença de metástases à distância (11,15).

### 2.1.2-CÂNCER DE OVÁRIO:

A maior freqüência de acometimento do câncer de ovário se dá após os 50 anos, porém a doença pode acometer mulheres mais jovens. O tipo histológico mais comum é o carcinoma epitelial. A chance de desenvolver a doença aumenta com história familiar, principalmente se o acometimento se deu em mãe, irmã, ou filha. História pregressa de

câncer de mama, endométrio, e colon também aumentam o risco. A gravidez e o uso de contraceptivos são considerados fatores de proteção para a doença (12,15).

### 2.1.3-CÂNCER DE CORPO UTERINO

Calcula-se que sua incidência seja cerca de 3% de todos os tipos de câncer da mulher, 90% representado pelo adenocarcinoma de endométrio.

O carcinoma do endométrio pode ser encontrado em duas formas clínico-patológicas: em mulheres mais jovens está habitualmente associado com hiperplasia endometrial, bem diferenciado, rico em receptores de estrogênios e progesterona, não costuma evoluir rapidamente para invasão em profundidade ou para metástases ganglionares, tendo portanto melhor prognóstico. A outra forma, com tipo histopatológico mais agressivo, acomete mulheres mais idosas, é em geral indiferenciado, pobre em receptores hormonais e por isso sem associação com as hiperplasias. Invade rapidamente o miométrio e os vasos linfáticos.

O principal fator de risco é a ação estrogênica desordenada e sem oposição da progesterona. Também aumentam o risco, idade entre 50 e 70 anos, alto nível sócio-econômico ligados a uma maior expectativa de vida da mulher, obesidade, anovulação crônica, hipertensão e diabetes. Pode ter associação com pólipos endometriais e outros tumores, especialmente os produtores de esteróides, como os do ovário e supra-renal. Quanto ao uso de drogas, observa-se a exposição ao tamoxifeno como fator de risco. Considera-se que pelo menos 60 a 70% dos casos de câncer de endométrio acometam pacientes com história de doença endócrino-metabólica (13,15). É conhecida como “síndrome do câncer de corpo”, a presença de obesidade, diabetes e hipertensão

arterial em pacientes com câncer de corpo uterino. A literatura registra grande variação de percentual destes 3 elementos, sendo de 21% a 80% reportado para obesidade, de 16% a 78% para hipertensão e 2% a 43% para a concomitância de câncer endometrial com diabetes mellitus (13).

## **2.2 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

O diabetes mellitus tipo2 (DM2) é caracterizado pela deficiência relativa da secreção insulínica e/ou pela resistência dos tecidos alvo à ação da insulina. As razões específicas para seu desenvolvimento não são bem esclarecidas. Sabe-se que interações entre genes e meio ambiente determinam defeitos metabólicos em vários tecidos, incluindo as células beta pancreáticas, fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. É principalmente encontrada em adultos, porém recentemente tem sido observada doença com essas características em crianças e adolescentes. Muitas vezes o diagnóstico só é feito vários anos após a instalação da doença, quando as complicações já são presentes.

A determinação dos pontos de corte a serem usados como critério de diagnóstico de diabetes e intolerância a glicose têm sido alvo de diversos estudos. Em 1997 o comitê internacional de especialistas designado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para reexaminar essa questão, recomendou que glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl ou glicemia 2 horas pós carga de 75g de glicose anidra maior ou igual a 200mg/dl fossem considerados critérios para diagnóstico de diabetes mellitus. Em 2003 foi recomendada a redução do ponto de corte da glicemia de jejum normal abaixo de 110 mg/dl, para 100 mg/dl. Desta forma foi definido como tendo glicemia de jejum

alterada (GJA) aqueles que apresentam valores entre 100 e 125 mg/dl. O ponto de corte para a glicemia 2 horas pós-carga de glicose foi mantido entre 140 e 199mg/dl, definindo o critério para diagnóstico IG. O uso da hemoglobina glicosilada como teste diagnóstico para diabetes não foi indicado (16).

Recomenda-se a realização de exame laboratorial para diagnóstico de DM em indivíduos assintomáticos com 45 anos ou mais, particularmente aqueles com IMC maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup>, e se normal, repetir em intervalo de 3 anos. Também devem ser avaliados indivíduos assintomáticos com menos de 45 anos, com IMC maior ou igual a 25kg/m<sup>2</sup>, com fatores de risco adicionais como: habitualmente sedentários, que tenham parentes de 1º grau diabéticos, membros de populações étnicas de alto risco, mães de fetos macrossômicos ou com história de diabetes gestacional, hipertensos, aqueles com HDL menor que 35 mg/dl, e/ou nível sérico de triglicerídeos maior que 250 mg/dl, portadoras de síndrome de ovários policísticos, história de GJA ou IG, ou outras condições associadas à RI como história de doença vascular (17).

### **2.3 INTOLERÂNCIA A GLICOSE**

A intolerância a glicose (IG) é uma condição clínica que na maioria das vezes precede o DM2 e geralmente não causa sintomas. De acordo com as determinações da ADA, hiperglicemia não suficiente para dar diagnóstico de DM deverá ser categorizada como GJA ou DTG dependendo de ter sido feito o diagnóstico, pela glicemia de jejum ou pelo TTOG. Recentemente essas 2 condições foram oficialmente consideradas "pré-diabetes", e fatores de risco não só para DM mas também para doença cardiovascular (17).

Em obesos a evolução da IG ao DM, ocorre de forma contínua e pode reverter, como ocasionalmente é visto com a perda de peso. Aproximadamente 30% dos indivíduos que apresentam IG retornam à tolerância a glicose normal após alguns anos. IG apresenta características comuns ao DM2, sendo portanto também associada à obesidade, idade avançada e RI (18).

## **2.4 PREVALÊNCIA DE DIABETES**

O diabetes mellitus é atualmente uma das doenças não transmissíveis mais comuns. Está entre 4ª e 5ª causa de morte nos países mais desenvolvidos. Estima-se que aproximadamente 194 milhões de pessoas em todo o mundo têm diabetes, correspondendo a 5.1% da população adulta. Calcula-se um aumento para 6.3%, na projeção para 2025. O maior número de diabéticos apresentam-se na Europa (462.7 milhões) e região oeste do Pacífico (1.2 bilhão), embora o índice de prevalência das regiões oeste do Pacífico seja menor do que na região norte da América e regiões européias (7,7% e 7,8% respectivamente) (ANEXO A). O aumento da frequência de IG, com índice de 8.2% da população adulta, e expectativa de 9.0% para 2025, agrava as perspectivas de aumento do número de diabéticos na população mundial. A distribuição etária do DM2 na população mundial mostra maior frequência entre 40 e 59 anos, com predomínio em zona urbana, aproximadamente 10% maior nas mulheres do que em homens. Para a intolerância a glicose essa diferença fica em torno de 20% (19)

Nos Estados Unidos 8.8% das mulheres com 20 anos ou mais são diabéticas embora um terço delas não tenha conhecimento. A prevalência é pelo menos 2 a 4 vezes menor entre as mulheres brancas não hispânicas do que nos demais grupos

étnicos não brancos. De 1980 a 2005, o percentual de casos de diabetes diagnosticados aumentou 111% em homens e 76% nas mulheres norte-americanas (20).

#### 2.4.1 PREVALÊNCIA DE DIABETES NO BRASIL

O Brasil está em 7º lugar no que diz respeito ao número de pessoas com intolerância a glicose e diabetes, mas não figura entre os dez primeiros países em termos percentuais na população (21). No estudo multicêntrico de base populacional conduzido entre 1986 e 1988 em nove capitais de estados brasileiros, a prevalência observada de diabetes e intolerância à glicose em população urbana, entre 30 e 69 anos de idade foi de 7,6 e 7,8%, sendo as cidades das regiões Sul e Sudeste, consideradas de maior desenvolvimento econômico do país, as de maior prevalência (4). Nesse estudo a prevalência de diabetes no Rio de Janeiro era 7,4%. O estudo de prevalência do Rio de Janeiro 1988, demonstrou 7,1% de DM e 9,0% de IG no grupo de indivíduos de 30 a 69 anos, com maior frequência entre as mulheres (9% e 11,6% respectivamente (5). O estudo realizado em Ribeirão Preto em 2003, com a mesma faixa etária, encontrou prevalência de 12,1% de DM e 7,7% de IG (6). Cabe ressaltar que em 1988, o estudo do RJ já utilizou os mesmos pontos de corte para glicemia de jejum e para glicemia 2 horas pós-carga com 75g de glicose, para caracterizar as ATG usados em 2003 no estudo de Ribeirão Preto, e são aqueles recomendados à partir de 2003 pela OMS (5,6,16).

O Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não Transmissíveis realizado em 2002/2003 publicado pelo MS, revela prevalência de diabetes(auto-referido), de 4,9% a 12,0% em homens e de 4,9%

a 8,9% em mulheres (7). No Inquérito Telefônico para Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas realizado em 2006 pelo MS, foi obtido índice de 6% de DM auto referido para mulheres (8).

## **2.5-RESISTÊNCIA INSULÍNICA**

A resistência insulínica (RI) é caracterizada pela diminuição da resposta à ação da insulina nos seus tecidos alvo, levando a distúrbios metabólicos e hemodinâmicos. A capacidade da insulina de estimular a captação da glicose e a resposta compensatória a essa função, são variáveis de indivíduo para indivíduo. Quando mostram-se inadequadas caracterizam a insulino-resistência em que há perda da homeostase da glicose e na fase inicial é acompanhada de hiperinsulinemia.

O quadro clínico da RI inclui além de IG e DM2, dislipidemia (níveis elevados de triglicerídeos e diminuídos de HDL, hipertensão arterial sistêmica, hiperuricemia ou gota, obesidade abdominal, hipercoagulabilidade e defeitos no sistema fibrinolítico, hiperandrogenismo, esteatose hepática, e aumento da incidência de doença coronariana. RI confirmada laboratorialmente é observada em 50 a 90% das pacientes com DM2 (22).

## **2.6-SINDROME METABÓLICA**

Reaven em 1988 deu o nome de síndrome X, à condição clínica associada a RI que indica risco de doença coronariana e de desenvolvimento de DM2 (22). Hoje chamada de síndrome metabólica, tem sido definida de várias formas diferentes. As



definições mais utilizadas são, a da OMS, pelo grupo de especialistas participantes do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NECP -ATPIII ), 2001 e pelo Grupo Europeu de Resistência a Insulina (EGIR),2002.

A regulação inadequada da glicemia, a obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol plasmático e hipertensão arterial sistêmica são os parâmetros presentes em comum entre essas definições, embora com pontos de corte diferentes (Quadro1).

Enquanto cada componente da SM confere um aumento do risco de morte por doença cardiovascular, esse risco parece ser maior quando a síndrome é caracterizada. A determinação da causa não é esclarecida ainda, porém a insulino-resistência e obesidade central são considerados fatores importantes na sua etiopatogenia. Genética, sedentarismo, idade avançada, estado pró-inflamatório e alterações hormonais podem ser fatores causais, mas o grupo étnico determina maior ou menor influência dos outros fatores (23).

A Federação Internacional de Diabetes (IDF), publicou definição do grupo de consenso em 2006, em que para diagnóstico de síndrome metabólica é considerada necessária a existência de obesidade central que é definida com pontos de corte diferentes para homens e mulheres e, dependendo do tipo étnico. No caso das mulheres sul-americanas não existe ainda a definição deste parâmetro. A circunferência abdominal (CA) segundo definições da OMS foi considerada representativa de risco aumentado de complicações metabólicas associadas à obesidade quando  $\geq 80$  cm para o sexo feminino e  $\geq 94$  cm para o sexo masculino , e de risco muito elevado quando  $\geq 88$  cm em mulheres e  $\geq 102$  cm em homens (24,25).

O grupo de consenso da IDF, ressaltou outros parâmetros que parecem estar relacionados a essa condição e observa a importância da inclusão destes, em futuros estudos para que se possa determinar valores, como critérios diagnósticos. É sugerida a observação dos fatores hormonais (eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal), estado pró-trombótico (fatores fibrinolíticos e pró-trombóticos), estado pró-inflamatório (proteína C e citocinas elevadas e níveis plasmáticos de adipocitocinas reduzidos), outras alterações vasculares além da hipertensão arterial (disfunção endotelial e microalbuminúria), além de outros sinais de resistência insulínica, como alterações dos índices insulinêmicos, disglucemia (alteração do TTOG), dislipidemia aterogênica (além da hipertrigliceridemia e redução de HDL), e distribuição anormal da gordura corporal pelos exames de imagem, e pesquisa de esteatose hepática (26)

Quadro1 Critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica

Fatores de risco	OMS 1999 (tolerância inadequada a glicose ou hiperinsulinemia +2 ou mais critérios)	EGIR 2002 (hiperinsulinemia+2 ou mais dos outros critérios)	NCEP-ATP III -2001 (≥3 dos 5 critérios)	IDF em 2006 Obesidade central + 2 dos outros critérios
Regulação inadequada da glicemia	IG, DM e/ ou RI associada a 2 ou mais dos outros parâmetros	Glicemia de jejum / TTOG≥ 6,1/7,8 mmol/L e<7,0/11,1 mmol/L (≥109,8/140mg/dl e<126/199,8mg/dl)	Glicemia ≥ 110 mg/dl	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL , ou diagnóstico prévio de DM2
Obesidade abdominal	Relação cintura quadril ≥0,85 ou IMC>30 kg/m <sup>2</sup>	Circunferência abdominal >80cm	Circunferência abdominal≥102cm para homens e 88 cm para mulheres	Valores especiais para diferentes grupos étnicos
Triglicerídeos e HDL-c	TG≥ 1.7 mmol/L; 150 mg/dl e/ ou HDL <0.9 mmol/L, 35 mg/dL para homem<1.0 mmol/L, 39 mg/dL para mulher	TG 2.0 mmol/l (176,4mg/dl) e/ou HDL <1.0 mmol/l (39mg/dl) ou em tratamento específico	TG≥150 mg/dL HDL<40 mg/dL para homem e <50 mg/dL (para mulher)	TG ≥ 150 mg/dL ou em tratamento específico HDL < 40 mg/dL para homens e < 50mg/dL para mulher; ou em tratamento específico
Hipertensão arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg ou em tratamento específico	≥130/≥85 mmHg	PS≥ 130 e/ou PD≥ 85 mm Hg, ou em tratamento específico
Microalbuminúria	Índice de excreção urinária de albumina ≥20 g/min ou índice albumina/ creatinina ≥30 mg/	Não incluída nas definições	Não incluída nas definições	Não incluída nas definições

OMS:Organização Mundial de Saúde; EGIR:"European Group of Insulin Resistance"; NCEP " National Educational Cholesterol Program"; ATP adult Treatment Panel; IDF " International Diabetes Federation; IG intolerância a glucose DM diabetes mellitus; RI resistência Insulínica; TTOG teste de tolerância a glicose; TG triglicerídeos HDL "high density lipoprotein";PS :pressão sistólica;PD :pressão diastólica

## 2.7 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA OBESIDADE

Classificada como doença, a obesidade diminui tanto a qualidade quanto a expectativa de vida, e é fator de risco para várias doenças como osteoartrite, doença cardiovascular e câncer.

A prevalência de sobrepeso ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) e obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) têm aumentado em proporções epidêmicas, refletindo o hábito de consumo de dieta hipercalórica com alto teor de gordura e açúcares acompanhada de redução da atividade física. De acordo com essa classificação, estima-se que 1.1 bilhão de pessoas estejam hoje na faixa de  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , e destas calcula-se que 320 milhões sejam obesas. A International Obesity Task Force (IOTF), estima que 1.7 bilhões de pessoas possam estar expostas ao risco de doenças relacionadas ao aumento do peso (19).

No estudo denominado Nurses Health Study I, que é uma das maiores pesquisas prospectivas dos principais fatores de risco de doenças crônicas da mulher, 61% dos casos de DM2 foram diagnosticados entre as mulheres com  $IMC \geq 29 \text{ kg/m}^2$  (27). A obesidade e o aumento da circunferência abdominal são considerados fatores de risco independentes porém aditivos, para o desenvolvimento do DM2. Segundo dados obtidos no estudo de prevalência de diabetes e intolerância a glicose no Brasil em 1998, extraídos da Pesquisas Nacional de Amostra por Domicílio da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, história familiar de diabetes e obesidade está associada ao aumento de 2,2 vezes na prevalência de diabetes. O excesso de peso tem sido considerado problema de saúde pública no Brasil, com índices de 43% de indivíduos com sobrepeso e 11% de obesos na população do Rio de Janeiro, segundo

dados obtidos da pesquisa realizada pelo Sistema de Monitoramento de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Não Transmissíveis do Ministério da Saúde, em 2006 (8).

Entre adultos existe evidência de que pequenas reduções de peso podem ser suficientes para diminuir o risco de desenvolvimento do DM2. Esse benefício é mais evidente na população acima de 60 anos, na qual aproximadamente três quartos dos casos novos podem ser desta forma prevenidos (21)

## **2.8-ESTEATOSE HEPÁTICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA**

A esteatose hepática não alcoólica, ou doença hepática gordurosa não alcoólica (DGHNA) se apresenta com maior frequência associada ao sexo feminino, à obesidade, diabetes mellitus, e hiperlipidemia. Seu espectro inclui esteatose simples (acúmulo de gordura nos hepatócitos), esteato-hepatite (esteatose associada à atividade necro-inflamatória com ou sem fibrose), e cirrose que pode se associar ao carcinoma hepatocelular. Na patogenia da DHGNA observa-se a alteração da homeostase dos lipídeos no hepatócito, determinando a retenção dos triglicerídeos no citoplasma destas células. Estudos têm analisado a associação entre DHGNA e os componentes da SM como aumento do IMC e aumento da circunferência abdominal (CA). A frequência é alta entre obesos (50 a 75%), mas também é observada em pessoas com peso normal. É provável que o aumento dessa frequência esteja relacionado ao aumento da prevalência de DM2 nessa população, porém, a presença da doença em pessoas normoglicêmicas, sugere uma resistência a insulina específica do hepatócito (28).

Diversas citocinas pró-inflamatórias de fase aguda, também associadas à indução de resistência à insulina estão envolvidas na patogênese da DHGNA. Embora esta seja reconhecida como doença benigna, seu potencial como precursora de esteatohepatite, cirrose e câncer, faz com que mereça observação (29).

A frequência observada na população geral é de 10 a 24% (30) Em relação aos portadores de câncer não existem estatísticas disponíveis na literatura. A observação neste tipo de paciente deve levar em conta a toxicidade das drogas usadas no tratamento e o estresse oxidativo provocado pela própria condição patológica, sem a efetiva participação de RI (30,31). A demonstração do acúmulo de gordura geralmente é realizada através de exames de imagem (ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear). Estes exames são considerados suficientes para o diagnóstico da esteatose, mas não permitem a diferenciação entre a esteatose e a esteato-hepatite nem diferenciar graus intermediários de fibrose ou de atividade da inflamação. É possível diferenciar grosseiramente o acúmulo de gordura entre leve (grau I), moderada (grau II) e severa (grau III), embora isso tenha pouca utilidade clínica (32)

À ultrassonografia considera-se sugestivos de esteatose os achados de hiperecogenicidade do parênquima, atenuação acústica difusa posterior, e/ou heterogeneidade com áreas hipodensas mal delimitadas (28,29,30,31,32,).

## **2.9-ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE E CÂNCER**

O adipócito participa da regulação do equilíbrio metabólico, não só pela resposta celular aos níveis de insulina, mas também através da expressão e produção de vários hormônios peptídeos e citocinas, cuja associação com regulação hormonal, mecanismos inflamatórios e carcinogênicos tem sido estudada (19).

Tem sido alvo de pesquisas a influência da ação anabólica da insulina, hormônio do crescimento e fator do crescimento insulina-símile (IGF) no estímulo ao desenvolvimento da célula tumoral (33,34,35). O mecanismo molecular que influencia a associação entre resistência insulínica e câncer, considera a importância da hiperinsulinemia crônica, que acarreta redução das concentrações das proteínas carreadoras de IGF e esteróides sexuais, com consequente aumento da biodisponibilidade desses hormônios.

Os IGF(s) têm também ação moduladora nos mecanismos de ação dos esteróides, influenciando o crescimento celular no câncer de endométrio, no câncer de colo uterino (36), e no carcinoma de ovário (37).

O GH participa do processo anabólico, diretamente ou através da síntese de IGF1, controlando aspectos do transporte de amino-ácidos, síntese de proteínas e metabolismo lipídico. A diferenciação dos pré-adipócitos está associada com um aumento de IGF-1 e da proteína 3 ligante do IGF (IGFBP-3). Em adipócitos diferenciados, o hormônio de crescimento humano estimula a expressão e produção da IGFBP-3 (34,38). No tecido adiposo a atividade da enzima catalizadora aromatase P450, é importante para a conversão de androgênios em estrogênios. A estrona é o segundo estrogênio predominante na circulação na mulher pré-menopausal e o predominante

após a menopausa. Este, antes da menopausa, é em sua maior parte derivado do metabolismo do estradiol secretado pelo ovário e da aromatização da androstenediona no tecido adiposo. Após a menopausa, sua produção é quase exclusivamente à partir da aromatização deste andrógeno secretado pela adrenal (37).

Rieck G. e Fiander A. em 2005 (39) , publicaram revisão das evidências do efeito dos fatores ligados ao estilo de vida no desenvolvimento do câncer ginecológico. Observaram que IMC >40 está associado ao aumento de 60% do risco de morte por câncer ginecológico. Inatividade e alta ingestão calórica acompanham essa tendência de associação, independente do IMC. Também foi observada associação positiva com o alto consumo de dieta rica em gordura. No câncer de endométrio é reconhecido o aumento do risco pela obesidade, no entanto, a inatividade e o alto consumo de alimentos calóricos se mostraram fatores de risco independente do IMC, em um estudo prospectivo com 24.460 mulheres na Noruega publicado por Fuberg., A.S. e Thune, I. em 2003 (40). Modesit,S.C. et al. em 2005 (41), publicaram trabalho de revisão com o objetivo de estudar o impacto da obesidade e sobrepeso na incidência e tratamento do câncer ginecológico. Concluíram que a obesidade aumenta a incidência do câncer de endométrio, principalmente pela produção de estrogênio sem produção compensatória de progesterona. Também são referidos resultados conflitantes quanto a associação da obesidade com elevação da incidência de câncer de ovário na pré-menopausa (em alguns tipos histológicos), e com o câncer de colo.

Kaas, R. e Lukanova, A. em 2003 (42), referem que a insulina e o IGF-1 livre regulam a biodisponibilidade dos esteróides e androgênios sexuais, através da inibição das proteínas carreadoras de hormônios sexuais (SHBPs). Cowey, S. e Hardy, R. W.



em 2006 (10), relatam este como mecanismo promotor de câncer hormônio sexual dependente como mama, endométrio, próstata e cólon.

Nair, H.B. et al em 2005 (43), publicaram estudo de coorte em que aproximadamente 35% dos carcinomas de colo uterino testados (n=19) expressaram aromatase, enquanto nenhuma expressão de aromatase foi detectada em amostras pré-cancerosas (n= 42) ou normais (n =17). Esse foi o primeiro estudo que demonstrou a indução da expressão de aromatases no carcinoma da cervix uterina.

Tem sido estudada também, a regulação da concentração dos fatores de inibição dos macrófagos, regulada pela glicose e insulina, no desenvolvimento das doenças associadas ao diabetes tipo 2, como aterosclerose e câncer(44).

A insulina tem papel antiinflamatório relacionado com fatores de transcrição pró-inflamatória como as interleucinas, o fator de inibição da migração dos macrófagos, e TNF-alfa (fator de necrose tumoral- alfa)(34).

Num trabalho de revisão Housa, D. et al em 2005 (45), relatam o papel das adipocinas (hormônios derivados dos adipócitos) no câncer e especificamente no câncer ginecológico, e concluem que a leptina estimula crescimento, migração e invasão neoplásica in vitro.

Barb, D. et al em 2006(46), estudaram da ação da adiponectina na ligação entre obesidade e câncer, e descrevem adiponectina como hormônio produzido pelo adipócito, capaz de sintetizar insulina com propriedades anti-diabética, anti-aterogênica, anti-inflamatória e antiangiogênica, e relata redução dos níveis deste na circulação de pessoas obesas. Refere também a existência de evidências de que vários, senão todos os tipos de células de tecidos com câncer expressam receptores de adiponectina ,

embora essa possa agir diretamente nas células tumorais através da ativação dos receptores à distância.

Na revisão realizada em 2006 por Cowey, S. e Hardy, R. W.,<sup>(10)</sup> os pesquisadores concluem que de acordo com os estudos analisados, hiperglicemia, diabetes mellitus e hiperinsulinemia podem ser considerados fatores de risco para câncer e que estes apontam para a importância da regulação glicêmica na supressão da proliferação celular.

Dankner, R. et al em 2007<sup>(47)</sup>, publicaram estudo prospectivo de 20 anos de acompanhamento para avaliar a incidência de câncer numa população de israelitas judeus com intolerância a glicose, e encontraram aumento de 24% na incidência de câncer entre os que apresentaram GJA ou IG, e 32% entre os que apresentavam DM2.

Os resultados preliminares do European Prospective Investigation into Cancer Nutrition (EPIC) <sup>(48)</sup>, demonstraram que IMC e relação cintura quadril estão fortemente associados com aumento do risco de câncer de endométrio. O risco relativo (RR) para obesas (IMC>30 e<40kg/m<sup>2</sup>) comparada às com IMC<25kg/m<sup>2</sup> foi 1,78( IC:95% 1.41-2.26), e para as que apresentavam IMC ≥ 40kg/m<sup>2</sup> foi 3.02 (IC:95%= 1.66-5.52). O RR para mulheres com circunferência abdominal ≥88cm vs. <80cm foi 1.76 (IC:95%=1.42-2.19). Essas associações foram mais fortes na fase pós-menopausa, e nas mulheres que nunca fizeram uso de anticoncepcionais ou reposição hormonal. Também Frieberg, A. S. et al. em 2007 <sup>(49)</sup>, publicaram estudo prospectivo, numa coorte de 36773 mulheres na Suécia, em que foi observado RR (risco relativo) de 1,94 em diabéticas, para câncer de endométrio, sendo esse risco 2,80 entre as portadoras de diabetes com hábitos sedentários, e 9,61 entre as que além desses fatores de risco tinham IMC maior que 30kg/m<sup>2</sup>.

## **2.10 RECOMENDAÇÕES PARA RASTREAMENTO DE IG, DM E DO CÂNCER NOS SÍTIOS ESTUDADOS**

De acordo com os posicionamentos oficiais dos órgãos internacionais de vigilância do câncer o controle do peso, da ingestão calórica e a prática de exercícios físicos fazem parte das medidas recomendadas para prevenção (ANEXO B) (50). Essas são também adequadas à prevenção e controle da intolerância a glicose, resistência insulínica, obesidade, síndrome metabólica.

Glicemia de jejum e/ou TTOG podem ser usados para rastreamento em pessoas assintomáticas, à partir dos 45 anos, dependendo da disponibilidade dos recursos nas situações em que é feita a avaliação. A glicemia alterada deve ser confirmada em outro dia. Em geral, rastreamento é recomendado a cada 3 anos nas pessoas normoglicêmicas antes dos 45 anos, naqueles com  $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$  e naqueles que compõe o grupo de risco. Como alvo de políticas públicas, é particularmente interessante o incentivo a medidas relativas às modificações do estilo de vida desde a infância, em que cresce em incidência de resistência insulínica e intolerância a glicose. (17)

Considerando que a sensibilidade à insulina piora com a idade, para fins de pesquisa de SM, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que, submetam-se ao teste oral de tolerância à glicose (TTOG) todos os que atingiram a faixa etária de 45 anos ou mais (51).

Para o câncer de colo é recomendado o “Exame de Papanicolau” (ou colpocitologia oncótica cervical), na mulher desde o início da atividade sexual até os 65 anos, com intervalo mínimo de 3 anos entre as coletas, podendo ser reduzido até para

um ano dependendo dos fatores de risco aos quais estão expostas. Para câncer de endométrio em grupos de maior risco utiliza-se a avaliação ultrassonográfica transvaginal periódica. Para o câncer de ovário, em circunstâncias específicas, podem ser recomendados ultrassonografia transvaginal e dosagem do CA125 (52,53).

### **3- OBJETIVOS**

#### **3-1 OBJETIVO GERAL:**

Estimar a prevalência de IG e DM numa população de pacientes do Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro, no momento do diagnóstico de câncer de ovário, colo e corpo uterino.

#### **3-2 OBJETIVO ESPECÍFICO:**

Investigar a associação entre características sócio-demográficas, clínicas e antropométricas, com as ATG encontradas no grupo do estudo.

#### **3-3 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:**

Estimar a prevalência dos sinais clínicos relacionados à resistência insulínica(RI).

Estimar a prevalência dos sinais ecográficos de esteatose hepática nessa população.

#### **4- POPULAÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado estudo seccional com um grupo de 219 participantes, selecionadas a partir de 260 entrevistas de pacientes encaminhadas pelo setor enfermagem do ambulatório de ginecologia do Hospital de Câncer-Unidade II (HCII) do INCA (Instituto Nacional de Câncer), após abertura de matrícula para iniciar tratamento de câncer de endométrio, ovário, e colo de útero.

Foram critérios de exclusão o diagnóstico de carcinoma de colo in situ, história pregressa de neoplasia e diabetes tipo1. Após verificação do resultado histopatológico ou da revisão de lâmina, foram excluídas as que não tiveram diagnóstico de câncer confirmados nos sítios em estudo.

##### **4.1 ENTREVISTA E COLETA DE DADOS:**

As pacientes foram entrevistadas para assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e resposta aos questionamentos da ficha de coleta de dados (apêndice). As entrevistas, e a coleta dos dados foram feitas pela investigadora principal do estudo. As pacientes foram questionadas quanto a terem recebido diagnóstico prévio de diabetes /ou hipertensão arterial sistêmica (HAS), e sendo “sim” a resposta, a mesma já era incluída na classificação de DM e/ou HAS, no estudo.

A classificação étnica e o grau de escolaridade foram obtidos através de informação fornecida no prontuário da instituição onde constam as informações colhidas pelo Serviço Social. Para análise dos dados e comparação com outros estudos foi considerada a classificação étnica como de pele cor ” branca e não branca ”.

As idade foi estratificada em 4 faixas : 20 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos e 60 anos ou mais.

As participantes foram pesadas em uma balança da marca Filizolla com precisão de 0,1 kg; e a estatura medida no estadiômetro com parte fixa à balança cuja precisão é de 1 cm. Caracterizamos sobrepeso  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , e obesidade  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Todas as participantes com  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  foram agrupadas em uma única categoria, considerando-se a ausência de adiposidade capaz de causar resistência à ação insulínica. Observamos o IMC das participantes que apresentavam ascite para avaliar influência deste dado, nos resultados.

Para a medida da circunferência abdominal a fita métrica foi posicionada no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca na posição anterior. Foi verificada, pressão arterial , em uma única aferição realizada no final da entrevista, com a paciente sentada e o braço apoiado. Utilizamos esfignomanômetro de coluna de mercúrio ou de relógio, com braçadeira com fechamento em velcro para adultos, com circunferência entre 22 e 28 cm.

#### 4.2-EXAMES LABORATORIAIS SOLICITADOS:

Consideramos 12 horas tempo de jejum necessário para as dosagens bioquímicas solicitadas. A glicemia foi realizada pelo método da hexoquinase, triglicerídeos pelo método do glicerol quinase, e HDL pelo método do AHDL (calibrador de HDL colesterol automático) para uso com aparelho Dimension®. Dosamos insulina sérica de jejum por ensaio imunométrico quimioluminescente de fase sólida com KIT

Immulite 2000 insulin®, que apresenta especificidade para insulina, conforme observado no quadro 2.

composto	Ng/ml adicionado	% reação cruzada
c-peptideo	1,000	Não detectada
glucagon	1,000	Não detectada
Pro-insulina	10	8%

Quadro 2 Especificidade do KIT Immulite 2000 insulin®

O valor normal médio esperado pelo fabricante é 9,3 microUI/ml, e máximo 29,1microUI/ml. A sensibilidade analítica do teste é 2microUI/ml.

Foi calculado índice de resistência insulínica através do modelo matemático HOMA (Homeostasis Model Assessment), utilizando a fórmula:

$$RI = \text{insulina de jejum (mU/ml)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dl)} \times 0,05551 / 22,5 . \quad (54)$$

Solicitamos TTOG das participantes que não tinham história de diabetes e que apresentaram glicemia de jejum <126mg/dl. Utilizamos envelope com 75g de glicose anidra em pó (Glutol ® sabor limão) diluído em água para a dosagem 2hs pós-sobrecarga. No início do estudo, só foi solicitado teste de tolerância para as que tinham glicemia de jejum ≥100mg/dl, porém uma vez que nos estudos usados para comparação não havia essa restrição, à partir da 110ª o TTOG foi solicitado à todas as pacientes não incluídas no grupo de diabetes auto-referido ou com na glicemia ≥126mg/dl. Observamos a idade e o IMC dos grupos que realizaram e não realizaram TTOG para comparação.

Para análise da prevalência das alterações do metabolismo glicêmico, foram utilizados os pontos de corte de glicemia (quadro 3) recomendados pelo “Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes” em 2003 (16). Foi comparada a frequência observada na amostra objeto do estudo, com os resultados dos estudos encontrados na literatura, realizados em amostras da população brasileira. Para possibilitar esta comparabilidade, usamos a classificação de IG como a soma dos percentuais de glicemia de jejum alterada e diminuição da tolerância a glicose.

Classificação do grupo	glicemia de jejum	glicemia 2 horas pós carga
NORMAL	<100mg/dl	<140mg/dl
GJA/DTG(IG)	≥ 100mg/dl e <125 mg/dl	≥140mg/dl e <200mg/dl
DIABETES	≥ 126mg/dl	≥200mg/dl

Quadro 3 Pontos de corte para classificação do grupo de acordo com a glicemia  
 GJA= glicemia de jejum alterada/DTG= diminuição da tolerância a glicose  
 (IG)=intolerância a glicose

#### 4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS SINAIS DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Para caracterizar como positivos os sinais de RI foram utilizados os pontos de corte da ATP III (Quadro 4). Hipertensão arterial foi considerada como dado positivo quando existia história progressiva, ou quando a pressão arterial sistólica foi  $\geq 130$ mmHg e/ou pressão diastólica  $\geq 85$ mmHg no momento da verificação. O nível de HDL colesterol foi considerado alterado quando  $\leq 50$ mg/dl, e de triglicérides  $\geq 150$  mg/dl. Para a circunferência abdominal, o ponto de corte foi 88cm (sendo excluídas dessa avaliação as pacientes com câncer de ovário).(Quadro 4)



Diagnóstico de Síndrome Metabólica: ≥3 dos 5 critérios abaixo
Glicemia ≥ 110 mg/dl *
Circunferência abdominal > 88 cm (para mulheres)
TG ≥ 150 mg/dL
HDL < 50 mg/dL (para mulher)
Hipertensão arterial: PS ≥ 130 e PD ≥ 85 mmHg

Quadro 4

Crítérios da NCEP-ATPIII 2001(23)

\*Ponto de corte para glicemia de jejum alterada, foi reduzido para 100mg/dl em 2003 pela recomendação do "Expert Comitee on Diagnosis and Classification of Diabetes;

NECP " National Educational Cholesterol Program"; ATP adult Treatment Panel;

TG:triglicérides:HDL: "high density lipoprotein" ; PS :pressão sistólica; PD :pressão diastólica:

#### 4.4 ULTRASSONOGRAFIA HEPÁTICA;

As ultrassonografias hepáticas foram realizadas, no Serviço de Radiodiagnóstico do HCII/INCA, com uso de aparelho modelo Logic 7 da GE, com sonda convexa 3,5 C (que abrange freqüência de 2,0 a 5,0mhz), ou aparelho Acuson Antares da Siemens com transdutor convexo CH6-2 (que abrange freqüência de 2,0 a 6,0 mhz). Esses exames foram solicitados à todas as participantes. Os três médicos ultrassonografistas do setor, realizaram os exames e responderam sim ou não em pequeno formulário que continha as 3 perguntas referentes a DHGNA contidas na ficha de coleta de dados: presença de hiperecogenicidade do parênquima; atenuação acústica difusa posterior; heterogeneidade com áreas hipodensas mal delimitadas. A existência de pelo menos um dos sinais foi considerado exame positivo para DHGNA. (28, 29,30,31,32).

Foram excluídas da análise da freqüência de esteatose hepática não alcoólica as pacientes que apresentaram lesões focais sólidas sugestivas de metástase à ultrassonografia. No questionário foi coletada a informação sobre uso freqüente de bebida alcoólica, de glicocorticóides, nifedipina, amiodarona, história progressiva de

hemotransfusão, hepatite ou outras doenças infecciosas com potencial alteração da ecotextura hepática, para observação da influência desses fatores nos resultados da prevalência de esteatose.

#### 4.5 ANÁLISE DOS DADOS:

Foi feita análise descritiva das características sócio-demográficas e medidas antropométricas com cálculo do percentual de cada estrato que compõe as variáveis e por sítio neoplásico. Foi dado destaque ao estudo da idade e do IMC, à parte das demais características, para avaliação da dependência destes fatores nos resultados obtidos. Para variáveis contínuas observamos média com desvio padrão (dp), mediana e valores máximo e mínimo. Para estudo de distribuição realizamos teste do quiquadrado e observamos percentuais com intervalos de confiança de 95%(IC:95%). Na análise da associação das alterações da tolerância a glicose com IMC e com idade observamos além da frequência, a razão de prevalência (RP) IC:95% entre os estratos. Usamos também RP(IC95%) para avaliar a associação de ATG com CA, e esteatose.

Reajustamos por idade a prevalência das ATG através da padronização pelo método direto, de acordo com a distribuição etária da população do Rio de Janeiro em 2006.

Utilizamos o pacote estatístico SPSS 14.0 e EPI INFO.

## **5- RESULTADOS**

### **5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA**

Foram entrevistadas 260 pacientes recebidas após abertura de matrícula no HCII do INCA, entre os dias 15/02/2006 e 2/04/2007. Os resultados dos exames histopatológicos foram obtidos entre 15/02/2006 e 24/4/2007.

Foram excluídas 41 pacientes, sendo 23 exclusões por resultado de biópsia negativo para câncer, 3 por se tratarem de carcinomas in situ, em 5 foram constatadas que o sítio não coincidia com os estudados, 2 não foram selecionadas por apresentarem história pregressa de neoplasia, 2 desistiram de participar e 6 exclusões foram por ausência de informações suficientes até a data de início da análise estatística. Não foi constatada história típica de DM tipo1. As pacientes com diagnóstico conhecido de diabetes (n=28) faziam dieta ou usavam drogas anti-diabéticas, exceto uma de 38 anos, há 5 em controle com insulina, podendo se tratar de diabetes tipo LADA (latent autoimmune diabetes in adult).

A maior parte da amostra (69,9%), era composta por mulheres naturais do Rio de Janeiro. Apenas 2 participantes não eram brasileiras.

### 5.1.1 SÍTIOS

Das 219, 63,5% (IC95%:56.7%-69.9%; n=139), tinham câncer de colo de útero, 20,1%(IC95%: 15.0%-26.0%; n=44) de corpo uterino, e 16,4% (IC95%: 11.8%-22.0%; n=36) ovário.

### 5.1.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Não houve diferença significativa de freqüência entre os grupos de cor da pele branca e não branca . Segundo a informação de estado civil o grupo predominante foi das mulheres casadas 35,2%, seguida pelas solteiras 29,7% e 26,5% eram viúvas, sendo deste grupo 50% das pacientes com câncer de corpo uterino. Foi maior o percentual de mulheres que frequentou a escola por período  $\leq 7$ anos (61,3%) conseqüente ao predomínio de pacientes de câncer de colo. As participantes do grupo de neoplasia ovariana tinham história de menor número de gestações e de abortos. O grupo com câncer de corpo foi o de maior freqüência de mulheres em fase pós-menopausa, o que reflete a faixa etária mais elevada neste sítio neoplásico. Mais de 80% da população do estudo era não tabagista. Para história familiar de câncer, hipertensão e obesidade, a prevalência se mostrou pouco mais alta entre as que tinham câncer de ovário. Para história familiar de DM o percentual foi maior no grupo de colo de útero com pouca diferença do sítio ovariano, observando-se percentual menor nas que tinham neoplasia de corpo uterino. O sítio em que se observou maior percentual de DM e HAS auto referidos foi o corpo uterino (Tabela1).

Tabela 1 Características gerais da população estudada e distribuição das características por sítio neoplásico

variável		% do estrato	Colo n=139	Corpo n=44	Ovário n=36	x <sup>2</sup>	n
Cor da pele	Não brancas	51,6%	54,7%	50,0%	41,7%		113
						p=0,37	
Estado civil	Casadas	35,2%	41,0%	25,0%	25,0%		77
	Divorciadas	6,4%	5,8%	4,5%	11,1%		14
	Solteiras	29,7%	33,1%	18,2%	30,6%		65
	Viúvas	26,5%	18,0%	50,0%	30,6%		58
	Outras	1,8%	1,4%	2,3%	2,8%		5
						p=0,02	
Escolaridade	<7anos	61,3%	63,6%	65,9%	50,0%		135
						p=0,52	
Abortos	Sim	45,2%	47,5%	52,3%	27,8%		99
						p=0,06	
Gestações	Nulípara	5,5%	2,9%	6,8%	13,9%		12
	Unípara	9,6%	7,9%	6,8%	19,4%		21
	Multípara	84,9%	89,2%	86,4%	66,7%		186
						p=0,01	
Menopausa	Sim	55,3%	45,3%	84,1%	58,3%		121
						p<0,001	
Tabagismo	Sim	16,4%	20,9%	11,4%	5,6%		36
						p=0,05	
H F.de câncer	Sim	42,0%	39,6%	36,4%	41,7%		92
						p=0,09	
HF.obesidade	Sim	51,6%	50,4%	52,7%	55,6%		113
						p=0,85	
HF. de HAS	Sim	63,0%	60,4%	61,4%	75,0%		138
						p=0,26	
HF. de DM	Sim	46,6%	48,2%	40,9%	47,2%		102
						p=0,07	
HAS auto-referida	Sim	51,1%	51,8%	72,7%	61,1%		112
						p=0,001	
DM auto-referido	Sim	12,8%	8,6%	20,5%	19,4%		28
						p=0,05	

HF: história familiar

### 5.1.3.IDADE E IMC

A idade em anos apresentou média de 55,4, tendo sido 27 a mais baixa e 96 a mais alta (dp 14,39). Evidenciamos o predomínio das mulheres com 60 anos ou mais no câncer de corpo uterino e nenhuma neste sítio tinha menos de 40 anos. A média etária mais alta foi do grupo com câncer de corpo uterino e a mais baixa do câncer de colo.(Tabela 2)

Tabela 2 Análise descritiva da idade (em anos) das participantes

Por faixa etária	%	colo	corpo	ovário	n
20 a 39 anos	15,1%	21,6 %	0,0%	8,3%	33
40 a 49 anos	25,2%	29,5%	6,8%	30,6%	55
50 a 59 anos	23,3%	25,9%	20,5%	16,7%	51
60 anos ou +	36,5%	23,0%	72,7%	44,4%	80
	p<0,001				

O IMC variou de 13kg/m<sup>2</sup> a 53kg/m<sup>2</sup>, sendo a média 26kg/m<sup>2</sup> (dp:6,43). Observou-se o predomínio das obesas na amostra com câncer de corpo, em que o percentual de participantes com IMC <25kg/m<sup>2</sup> foi significativamente menor do que nos demais sítios. (Tabela 3)

Tabela 3 Distribuição dos grupos de acordo com IMC e por sítio de neoplasia.

Grupos por IMC	%	colo	corpo	ovário
≥25kg/m <sup>2</sup>	44,7%	50,0%	26,2%	47,2%
25 a 29kg/m <sup>2</sup>	36,4%	36,2%	31,0%	33,3%
≥30kg/m <sup>2</sup>	20,7%	13,8%	42,9%	19,4%
	p=0,004			

IMC:índice de massa corporal

Apresentavam ascite duas participantes que tinham IMC entre 25 e 29kg/m<sup>2</sup> e outras duas no grupo com IMC>30kg/m<sup>2</sup>.

A distribuição das participantes classificadas pelo IMC nos estratos de faixa etária, mostrou que  $IMC \leq 25\text{kg/m}^2$  era predominante na faixa até 39 anos e que obesidade com 60 anos ou mais representava maior grupo percentual.(Tabela 4)

Tabela 4 Distribuição do IMC nas faixas etárias (em anos)  $p=0,02$

FAIXA ETÁRIA	IMC<25kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso	Obesidade
De 20 a 39 (n=32)	68,8%	21,9%	9,4%
De 40 a 49 (n=54)	37,0%	46,3%	16,7%
De 50 a 59 (n=47)	48,9%	31,9%	19,1%
>=60 (n=75)	37,3%	33,3%	29,3%

IMC= índice de massa corporal

## 5.2 ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DA GLICOSE

A prevalência ATG na população do estudo foi de 56,2% (IC95%: 49.3%- 62.8%; n=123). Destas, 32,9%(IC95%: 26,7% - 39,5%) apresentavam IG, sendo 17,8%(n=39) classificadas como GJA e 15,1%(n=33) diminuição da tolerância a glicose (DTG) pelo TTOG. Tiveram diagnóstico de diabetes 23,3% (IC95%: 17,9% - 29,5%; n=50), tendo sido 28 auto-referidos correspondendo a 12,8%(IC95%: 8,7% - 17,9%) da população do estudo.

A prevalência de ATG ajustada por idade, tendo sido feita a padronização de acordo com a população do RJ em 2006, foi 49,8%.

FLUXOGRAMA DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA GLICEMIA

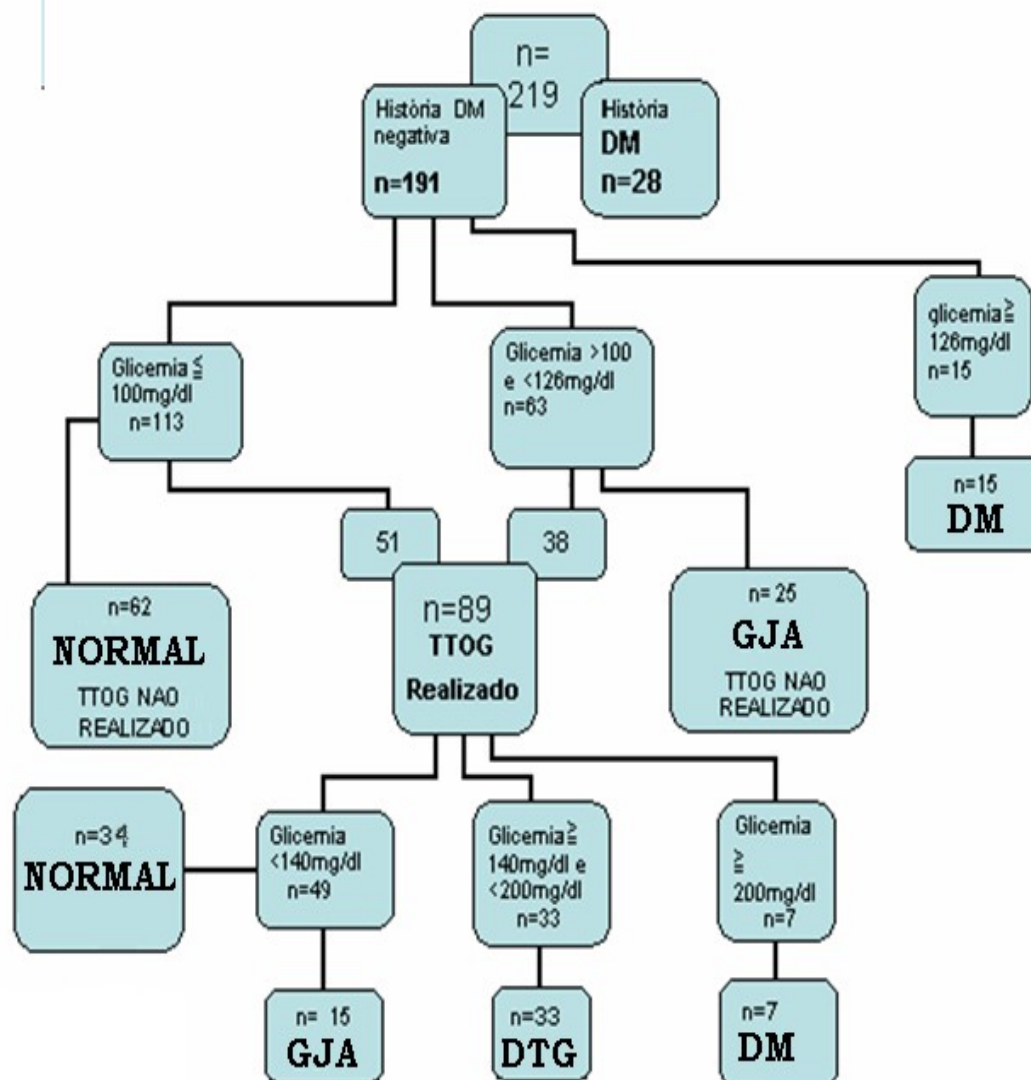


Figura 1

**GJA:** glicemia de jejum alterada; **DTG:** diminuição da tolerância a glicose;  
**IG:** intolerância a glicose; **DM:** diabetes mellitus; **TTOG:** teste de tolerância oral a glicose



### 5.2.1 ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE POR SÍTIO

O percentual observado de ATG (integrando DM e IG) foi maior do que o de normalidade nos 3 sítios. No grupo de câncer de ovário foi observado o maior percentual de diabetes (33,3%), embora a maior frequência de ATG tenha sido no grupo de câncer de corpo uterino (63,6%) (Tabela 5).

Tabela 5 Alterações da tolerância a glicose nos sítio de neoplasia

	Colo de útero(n=139) (IC95% )	Corpo uterino(n=44) (IC95% )	Ovário(n=36) (IC95% )
ATG	53.2% (44.6%-61.7%)	63.6% (47.8%-77.6%)	58.3% (40.8%-74.5%)
IG	34,5%(26,7% - 43,1%)	34,1%( 20,5 - 49,9%)	25%(12,1% - 42,2%)
DM	18,7%(12,6% - 26,2%)	29,5%(16,8 - 45,2%)	33,3%(18,6% - 42,2%)

ATG: alterações da tolerância a glicose; IC: intervalo de confiança;IG :intolerância a glicose;  
DM; diabetes mellitus

### 5.2.2 ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

A prevalência ATG foi maior nas mulheres que estavam em fase pós-menopausa (n=121; 65,3%), entre as viúvas(n=58; 56,8%), e não tabagistas (n=183; 59%). Também observou-se prevalência maior, porém sem diferença percentual

significativa estatisticamente, no grupo de menor escolaridade, entre as que tinham historia familiar de câncer, hipertensão e diabetes, e entre as que não tinham história familiar de obesidade. (Tabela 6)

Tabela 6 Prevalência das alterações da tolerância a glicose de acordo com características gerais da amostra por estrato.

Variável/x <sup>2</sup>	estrato	n	% de ATG	RP (IC95%)
Etnia p=0,21	Branças	106	59,4	1,13 (0,88 - 1,46)
	Não brancas	113	53,1	1
Abortos p=0,21	Sim	99	48	1
	Não	120	52	1,12(0,88 - 1,43)
Menopausa p=0,002	Sim	121	65,3	1,57(1,17 - 2,11)
	Não	98	35,8	1
Gestações p=0,84	Nulíparas	12	58,3	1,15(0,75 - 1,78)
	Uníparas	21	61,9	1,01(0,94 - 1,07)
	Múltiparas	186	55,4	1
Estado civil p=0,001	Casada	77	50,6	1,03(0,72 - 1,48)
	Divorciada	14	28,6	0,84 (0,16 - 1,06)
	Solteiras	65	49,2	1
	Viúvas	58	56,5	1,788(1,3 - 2,46)
	Outras	5	50	
Tabagismo p=0,04	Sim	36	41,7	0,89 (0,79 - 1,01)
	Não	183	59	1
Escolaridade p=0,26	≥7anos	83	53	1
	<7anos	134	58,2	1,148(0,82 - 1,61)
H F de câncer P=0,31	Sim	92	58,7	1,08(0,86 - 1,35)
	Não	127	54,3	1
H F de Obesidade P=0,29	Sim	113	41,6	1
	Não	106	53,8	1,10(0,84 - 1,45)
HF de HAS p=0,39	Sim	138	57,2	1,077(0,76 - 1,52)
	Não	81	54,3	1
HF de DM P=0,13	Sim	102	60,8	1,176(0,96 - 1,50)
	Não	117	52,1	1

HF :história familiar

### 5.2.3 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES DA TOLERÂNCIA A GLICOSE POR FAIXA ETÁRIA E IMC

A média etária das participantes que apresentavam tolerância a glicose alterada (57,1 anos com dp:14,03) foi maior do que a das que não apresentavam (51,2 anos com dp:14,23). À observação da distribuição etária das participantes com ATG, destaca-se o predomínio das mulheres com 60 anos ou mais entre as diabéticas. O grupo com 20 a 39 anos apresentou o menor índice de ATG (42,4%). (Tabela 7)

Tabela 7 Alterações da tolerância a glicose por faixa etária(em anos), e razão de prevalência entre os grupos

Faixa etária	ATG	RP (IC:95%)	$\chi^2$	IG	DM
20 a 39 (n=14)	42,4%	RP=1	p=0,06	30,30%	12,10%
40 a 49 (n=25)	45,5%	RP=1,06(0,72 a 1,54)	p=0,48	27,30%	18,20%
50 a 59 (n=27)	52,9%	RP=1,22(0,81 a 1,85)	p=0,24	35,30%	17,60%
≥60 (n=57)	71,3%	RP=2,00(1,27 a 3,15)	p=0,00	36,30%	35,00%
Total (n=123)	56,2%	P=0,05	P=0,05	32,90%	23,30%

RP:razão de prevalência; DM: diabetes mellitus; ATG:alterações da tolerância a glicose; IG: intolerância a glicose;IC: intervalo de confiança

A RP (razão de prevalência) de ATG nas mulheres com  $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$  comparadas àquelas com  $IMC < 25\text{kg/m}^2$  foi 1,50(IC:95% 1,11-2,03) e para  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$  foi 2,43(IC:95% 1,34-1,43). Do estrato com  $IMC < 25\text{kg/m}^2$  (n=93) 17,2% apresentavam DM2 e 28% IG. Entre as que compunham o grupo de obesidade 46,5% apresentavam DM2. (Tabela 8 )

Tabela 8 Distribuição dos ATG nos grupos classificados de acordo com o IMC

IMC	ATG (IC:95%)
<25kg/m <sup>2</sup> (n=93)	45,2%( 34.8%-55.8%)
≥25kg/m <sup>2</sup> (n=115)	63.5%( 54.0%-72.3%)

I

MC:índice de massa corporal ; IC:intervalo de confiança  
ATG:alterações da tolerância a glicose

O percentual de alterações da tolerância a glicose em cada grupo classificado pelo IMC, por faixa etária, mostra que os grupos de menor prevalência são os de IMC≤25kg/m<sup>2</sup>, nas faixas de 20 a 39 e 40 a 49 anos(36,4 e 35%), respectivamente. (Tabela 9)

Tabela 9 Percentual de alterações da tolerância a glicose em cada grupo classificado pelo IMC, por faixa etária

	De 20 a 39	De 40 a 49	De 50 a 59	>=60
IMC				
</=25kg/m <sup>2</sup>	36,4	35,0	43,5	60,7
Sobrepeso	42,9	48,0	40,0	72,0
Obeso	66,7	66,7	88,9	81,8

IMC:índice de massa corporal

Comparamos as participantes que realizaram e que não realizaram TTOG, e não observamos diferença significativa entre os dois grupos. Das que foram submetidas ao teste, 65,2% tinham diagnóstico de câncer de colo, 20,2% de corpo uterino e 14,6% de ovário. Os percentuais por sítio das que não fizeram o teste foi, 62,3% 20,0% e 17,3% respectivamente. Na comparação da distribuição dos dois grupos por faixa etária e por IMC, não revelou diferença estatisticamente significativa. (Tabela 10)

Tabela 10 Distribuição por faixa etária e por IMC das participantes que realizaram e que não realizaram TTOG

		TTOG	
		NÃO	SIM
FAIXA ETÁRIA p=0,66	20 a 39	14,6%	15,7%
	40 a 49	22,3%	29,2%
	50 a 59	24,6%	21,3%
	60 ou mais	38,4%	33,7%
IMC p=0,45	≤25kg/m <sup>2</sup>	44,3%	45,2%
	Sobrepeso	32,2%	38,1%
	Obeso	23,3%	16,7%

TTOG: Teste de tolerância oral a glicose;IMC:índice de massa corporal

### 5.3 ANÁLISE DOS SINAIS DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A análise dos dados revelou que a freqüência de diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com os critérios estabelecidos pela ATPIII em 2001, foi 42,1% (n=91). Destas, 53,8% faziam parte do grupo com diagnóstico de câncer de colo, 32,9% de corpo uterino e 13,1% ovário.

#### 5.3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A prevalência de hipertensão foi 66,7% (n=146) da amostra, tendo sido 51,1% informado pela paciente. Observamos prevalência de 93,2% no grupo de câncer de corpo uterino, 72,7% auto-referida (Tabela 11).

Tabela 11 Percentual de pacientes com hipertensão arterial sistêmica por sítio neoplásico estudado  $p < 0,001$

Sítio	HAS (IC95%)
Colo de útero	58,3% (49,6% a 66,6%)
Corpo uterino	93,2% (81,3% a 91,6%)
Ovário	66,7% (49,0% a 82,4%)
total	66,7% (60,0% a 72,9%)

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: intervalo de confiança

### 5.3.2 CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL

A média da medida da CA na amostra, considerando-se 177 pacientes com câncer de colo ou corpo uterino, foi de 91,34 (dp=14,60) e a mediana de 91, com medida mínima de 56 cm e máxima de 133cm. Das mulheres que apresentavam circunferência abdominal  $>88$ cm, 66,3% (n=65) tinham alterações da tolerância à glicose, enquanto estas alterações foram encontradas em 33,7% (n=33) daquelas com medida da CA  $\leq 88$ cm RP: 1,84 (IC95%: 1,30 - 2,59). O percentual por sítio de neoplasia mostrou maior freqüência de CA  $>88$ cm nas que faziam parte do grupo de câncer de corpo uterino (74,4%). (Tabela 12).

Tabela 12 Percentual de pacientes com circunferência abdominal  $>88$ cm por sítio de neoplasia estudado  $p = 0,002$

SITIO	n	CA $>88$ cm (IC95%)
Colo de útero	(n=134)	47,8% (39,1% - 56,6%)
Corpo uterino	(n=43)	74,4% (58,8% - 86,5%)
Total	(n=177)	54,2% (46,6% - 51,7%)

CA: circunferência abdominal

Das mulheres que apresentavam circunferência abdominal >88cm, 66,3% (n=65) tinham alterações da tolerância à glicose, enquanto estas alterações foram encontradas em 33,7%(n=33) daquelas com medida da CA≤88cm RP:1,84 (IC95%:1,30 - 2,59)

#### 5.3.4 PERFIL LIPÍDICO

Dentre as 201 participantes em que foi dosado o HDL colesterol 62,2% (IC95%: 55,1% - 68,9%) apresentaram valores <50mg/dl. A média das dosagens de HDL foi <50mg/dl. A dosagem de triglicerídeos obtida foi ≥150mg em 20,9% (IC95%: 15,2% - 27,5%) das 182 dosagens. A média das dosagens de TG foi <150mg/dl (Tabela13).

Tabela 13 Descrição dos índices lipídicos

	N	Mínimo (mg/dl)	Máximo (mg/dl)	Média (mg/dl)	Mediana (mg/dl)	Desvio padrão
HDL	201	15	99	46,66	46	13,96
TG	182	13	388	119,49	110	59,51

TG: triglicerídeos; HDL "high density lipoprotein" (lipoproteína de alta densidade

#### 5.4 RESULTADOS DAS DOSAGENS DA INSULINA SÉRICA DE JEJUM

A média das dosagens de insulina sérica de jejum (n=166) foi 8,7 microU/dl, e a mediana 7,2 microU/dl. O menor índice foi considerado <2,0 microU/dl, e o maior 36,3 microU/dl. A média do índice HOMA foi 2,1, tendo sido mais elevado nas participantes que apresentavam ATG, do que nas que não apresentavam (2,5 vs 1,6). A mediana foi 1,7, com mínimo de 0,19 e máximo 11,3.

## 5.5 ESTEATOSE HEPÁTICA

Em 21,5%(n=31) dos 143 exames ecográficos do fígado realizados, identificamos sinais de esteatose. Por sítio observamos,16% das participantes avaliadas com câncer de colo, 41,9% das com câncer de corpo uterino e 16,7% das com câncer de ovário. A RP de sinais de esteatose entre as participantes com e sem ATG foi 1,28 (IC95%:1,28 a 1,51), p=0,004.

A RP de esteatose entre grupo com CA>88cm e o grupo com CA≤88cm foi 2,83(IC95%:1,25 a 6,42), p=0,002. A RP para IMC ≥30kg/m<sup>2</sup> foi 1,90 (IC95%:1,20 a 3,01), p<0,001.



## 6-DISCUSSÃO

A prevalência de intolerância a glicose e diabetes se mostrou elevada na população do estudo comparada às taxas observadas nos estudos populacionais brasileiros disponíveis na literatura, que se basearam nos pontos de corte de glicemia recomendados pela OMS em 2003 (16) (Quadro 5).

Idade (em anos)	Rio de Janeiro 1988		Ribeirão Preto 2003		2006/2007 219 pacientes no momento do diagnóstico de câncer								
	% IG		% IG		colo de útero		corpo uterino		ovário		Total		ATG
IDADE	DM	IG	DM	IG	DM	IG	DM	IG	DM	IG	DM	IG	DM +IG
20 a 39 /30 a39	1,6	4,3	3,3	2,6	13,0	30,0	–	–	–	33,0	12,1	30,3	42,4
40 a 49	4,9	14,3	7,1	6,6	17,1	31,7		33,3	9,1	27,3	18,7	27,3	45,5
50 a 59	15,8	16,2	13,,5	8,8	11,1	38,9	22,2	33,3	33,3	33,3	17,6	35,3	52,9
60 ou +/ 60 a 69	22,4	17,3	21,7	11,3	34,4	37,5	31,3	37,5	41,8	37,3	35,0	36,3	71,3
Total / ajustado	9,0	11,6	12,1	7,9	18,7	34,5	29,5	34,1	33,3	25,0	23,3	32,9	56,2
	8,7	11,7	12,1	7,9									49,8*

Quadro 5 Distribuição das alterações da tolerância a glicose em mulheres, por faixa etária, em estudos populacionais realizados no Brasil para comparação com os resultados do estudo (219 pacientes com câncer de ovário, corpo ou colo uterino).

\*ajuste por idade com base na distribuição da população do residente no Rio de Janeiro em 2006  
ATG:alterações da tolerância a glicose; IG:intolerância a glicose; DM: diabetes mellitus

A prevalência de ATG de 49,8% (após padronização de acordo com a distribuição etária da população do Rio de Janeiro de 2006) foi 2,4 vezes maior que a

encontrada para mulheres no estudo realizado no RJ em 1988 e 2,5 vezes maior do que a de 20.0% observada no estudo de Ribeirão Preto, para mulheres.

A prevalência de diabetes auto-referida foi aproximadamente o dobro da obtida nos inquéritos do MS em 2003 e 2006, para o RJ, e no estudo de prevalência de diabetes em 1988. Essa diferença percentual se mostrou menor em relação ao estudo de Ribeirão Preto em 2003, que pode refletir diferenças entre as duas populações , quanto a fatores sócio-econômicos e acesso a serviços de saúde (Quadro 6).

Rio de Janeiro 1988	Ribeirão Preto 2003	Brasil MS 2003	Brasil MS 2006	2006/2007 219 pacientes no momento do diagnóstico de câncer			
				colo de útero	corpo uterino	ovário	total
5,2%	9,3%	4,9% a 8,9%	2,7% a 6,2%	8,6%	20,5%	19,4%	12,8%
		6% no RJ	6,9% no RJ				

Quadro6 Comparação da prevalência de diabetes auto-referida em mulheres em estudos populacionais realizados no Brasil e na população do estudo (219 pacientes com câncer de ovário, corpo ou colo uterino).

Apesar do desenho do estudo oferecer a desvantagem da ausência de grupo controle, a alta prevalência observada favorece a comparação com os índices encontrados na população geral.

Cechinatti et al.(55) em 2002 publicaram estudo em que observam prevalência de ATG de 43,7% num grupo de 55 indivíduos com acromegalia, sendo 16,4% de IG e 27,3% DM. Chama atenção o fato desse grupo em que há elevação dos níveis de GH,

apresentar freqüência próxima a do nosso estudo, uma vez que a acromegalia é uma endocrinopatia sabidamente diabetogênica , em que há aumento dos níveis de IGF.

Em apenas 34 pacientes foi confirmada a tolerância a glicose normal, pelo TTOG.

Outras 62 participantes com glicemia de jejum normal não realizaram TTOG e foram mantidas na classificação de metabolismo glicídico normal. Se tivéssemos conseguido maior adesão aos testes solicitados, esse número considerado normal poderia ser menor, da mesma forma que outros diagnósticos de DM em pacientes que ficaram classificadas no grupo de IG poderiam ter sido evidenciados.

Apesar da RP entre os grupos classificados por IMC demonstrar a associação positiva entre as ATG e o aumento do IMC, observa-se que nas mulheres em que esse índice era  $<25\text{kg}/\text{m}^2$  a freqüência de ATG foi alta (45,2%) em relação à observada na população geral, sugerindo que exista independência do grau de obesidade na alta prevalência de ATG observada em nossos resultados.

A prevalência de  $\text{IMC} \geq 25\text{ kg}/\text{m}^2$  (55,3%) foi maior que a observada na população brasileira pelo MS em 2006 (43%), com percentual de obesidade mais alto (20,7% vs 11%), e índice de sobrepeso não diferindo de forma significativa (8).

Na distribuição por sítios, a prevalência elevada de ATG no câncer de corpo uterino, era esperada. Também em relação aos outros sinais de RI o corpo uterino foi o de maior prevalência, o que vai de encontro à informação da literatura, que aponta as doenças endócrino-metabólicas como fator de risco para câncer de endométrio.(13) ). A freqüência elevada de IG (34,5%) nas participantes com câncer de colo e de DM no ovário (33,3%) foram achados que não foram descritos anteriormante nos estudos disponíveis na literatura.

Entre todos os estratos das variáveis que caracterizam a amostra, os percentuais mais baixos de ATG foram observados entre as divorciadas e entre as mulheres que não estavam na menopausa (28,6% e 35,8% respectivamente). Todos os demais estratos evidenciaram prevalência maior que 40%.

O grande número de variáveis incluídas visaram a identificação das características sócio-demográficas dessa população e não a avaliação do risco representado por cada fator. Por esse motivo não foram detalhadas situações como o tipo de aborto nas participantes em que esta variável era positiva, e número de cigarros/dia no caso das fumantes.

A frequência percentual de ATG maior entre as não tabagistas está em desacordo com os resultados do trabalho publicado em 2001 por Sargeant, L.A. et al. (56), com resultados preliminares do EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)(48) , em que o hábito de fumar é considerado como possível modificador de efeito na homeostase da glicose, porém com discreta elevação da HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicosilada). Observamos diferença da associação entre os sítios. Nas participantes com câncer de corpo nossos dados coincidiram com os dados da literatura, em que o tabagismo é considerado fator de proteção(11), enquanto a frequência de diabetes é alta. No câncer de ovário, a associação mostrou-se fracamente positiva. Na amostra com câncer de colo, a ATG foi significativamente mais freqüente entre as não fumantes. Podemos levar em conta ainda, que a mortalidade pelas doenças causadas pelo tabagismo reduz a longevidade dos fumantes e pode ser considerada um viés para essa análise. O fato de não terem sido detalhadas informações sobre o tabagismo também impede maiores conclusões a respeito deste dado.

Os sinais de SM mostraram alta frequência na população do estudo (42,1%). Esta prevalência observada em diferentes populações no mundo variou de 10 a 45% em mulheres (23).

Dentre as 23 pacientes excluídas por apresentarem laudo histopatológico negativo, a prevalência de ATG foi 10% para DM e 13% IG, integrando 23%. Elas apresentavam percentuais de IMC, idade e etnia semelhantes às participantes do estudo. Os índices de ATG foram semelhantes aos encontrados na população geral, embora seja um grupo pequeno que não permite conclusões estatisticamente significativas.

Quanto ao estudo da esteatose hepática não alcoólica pela ultrassonografia, o método, embora ofereça a vantagem de não ser invasivo, não confere certeza quanto a existência da alteração anatomo-patológica. A prevalência de esteatose nessa população (21,5%) não se mostrou maior do que na população geral (29). Na estratificação por sítio, observou-se alta prevalência de DHGNA no grupo com câncer de corpo. O aumento da CA mostrou maior associação com a esteatose do que o aumento do IMC, o que é compatível com maior associação entre DHGNA e adiposidade visceral do que adiposidade subcutânea(57).

Outros estudos dos fatores envolvidos na manutenção do equilíbrio energético e que também estão envolvidos nos mecanismos de crescimento tumoral devem ser estimulados

## **7- CONCLUSÃO**

A prevalência de glicemia de jejum aumentada, diminuição da tolerância a glicose e diabetes mellitus foi pelo menos duas vezes maior nas mulheres com câncer de ovário, colo e corpo uterino do que na população geral, considerando os estudos de base populacional do nosso país.

Aumento do IMC e da CA mostraram associação positiva com as ATG, e os resultados sugerem a existência de independência do grau de obesidade nos resultados das ATG, obtidos.

O sítio em que observamos maior freqüência de ATG e de outros sinais de RI foi o corpo uterino.

A obesidade ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) mostrou-se mais freqüente do que na população geral, guardando a mesma relação com a freqüência de diabetes, observada nos estudos populacionais. O índice de sobrepeso não foi maior nessa amostra.

Os sinais resistência insulínica também mostraram alta freqüência na população com câncer nestes sítios ginecológicos.

A esteatose hepática apresentou freqüência dentro dos índices encontrados em estudos anteriores.

## **8-RECOMENDAÇÕES:**

Recomendamos a inclusão das pacientes com diagnóstico de câncer de ovário, colo ou corpo uterino, no grupo considerado de risco para as doenças resultantes da resistência à ação insulínica.

Estudos abordando as alterações do metabolismo glicêmico e resistência insulínica em portadoras de câncer ginecológico, com doenças hiperplásicas, ou lesões precursoras nesses sítios, devem ser estimulados.

Reforçamos as recomendações à população geral, válidas tanto para a prevenção da síndrome metabólica quanto para o risco de câncer, dos cuidados dietéticos e com a manutenção do IMC dentro dos limites da normalidade.

## 9- BIBLIOGRAFIA

- 1) Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>> acesso em 6/6/2008
- (2) ZIMMET,P.; ALBERT, K. G. M. M.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001; 414(13) 781-787.
- (3) TORQUATO M.T.; MONTENEGRO JÚNIOR R.M. ; VIANA L.A.; DE SOUZA R.A.; LANNA C.M.; LUCAS J.C; BIDURIN C.; FOSS M.C. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto: *Med J*. 2003; 121(6):224-30.
- (4) MALERBI, D.A.; FRANCO, L.J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence : *Diabetes Care*. 1992; 5 (11):1509-16.
- (5) OLIVEIRA, J.E.; MILECH, A.; FRANCO, L.J. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio de Janeiro. *Diabetes Care*.1996; 19(6):663-6.
- (6) Pimazoni Netto A. A Necessidade Imediata de um Novo Censo Nacional de DiabetesDisponível em <<http://www.diabetes.org.br/artigos/censonacionaldiabetes.php>> último acesso 7/9/2007.
- (7) O Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis. Coordenação de Prevenção e Vigilância – Conprev Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ministério da Saúde. 2003 disponível em <http://www.inca.gov.br/inquerito/>. Último acesso 6/10/2008
- (8) No Inquérito Telefônico para Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas. Secretaria de Vigilância em Saúde .Ministério da Saúde.2007. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio\\_vigitel\\_2006\\_marco\\_2007.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_vigitel_2006_marco_2007.pdf) último acesso 6/10/2008
- (9) SAYDAH, S.H.; LORIA, C.M.; EBERHARDT, M.S.; BRANCATI, F.L. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States. *Am J Epidemiol*. 2003 ; 157(12):1092-100.
- (10) COWEY, S.; HARDY, R.W. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *J. Cancer Res Clin Oncol*, 2004;130: 687-693.



(11) LIMA, G.R.; OLIVEIRA, V.C., MARTINS N.V. Ginecologia Oncológica. São Paulo. Editora Atheneu, 1999. pg

(12) Pascalicchio J.C.; Fristachi, C.E. Castanho, P.R.O.L.; Chen Ming Kue, C. M.; o Piao, S., Baraca, F.F. Epidemiologia do câncer de ovário no Brasil. Disponível em : <<http://www.rsbcancer.com.br/rsbc/11artigo3.asp?nrev=N%C2%BA%C2%A011>> último acesso : 7/9/2007

(13) VISCOMI, F.A.; LIMA, S.M.R.R.; ALDRIGHI, J.M.; IHLENFELD, M.F.K. Frequência de Adenocarcinoma de Endométrio em Ambulatório de Histeroscopia: Um Estudo Multicêntrico. RBGO, 2002; 24(1):45-50.

(14) GUARISI R., HARDY E.; DERCHAIN S. F. M. , FONSECHI-CARVASAN G. S. , BORGES J. B. R. Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento das Lesões Precursoras e do Câncer Invasor de Colo Uterino no Município de Franco. Revista Brasileira de Cancerologia 2004; 50(1): 7-15.

(15) International Agency of Research on cancer <<http://screening.iarc.fr/atlasglossabb.php?lang=4>> último acesso 3/12/2007

(16) The Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2003 ;26:3160-3167

17) Position statements & ADA statements. Diabetes Care. 2007 ;(30):1:93-5.

(18) CIPRIANO, D O ; LIMA, H V; SOUZA, A A S; SILVA, M C F C; SANTOS, A C O. Frequência de indivíduos com intolerância à glicose em Jejum em um hospital universitário: comparação de critérios diagnósticos J Bras Patol Med Lab, 2006; (42):6 : 419-423.

19) International Diabetes Federation <<http://www.eatlas.idf.org> > último acesso em 22/06/08.

(20) Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Diabetes <[http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/natl\\_surveillance\\_data.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/natl_surveillance_data.htm)> último acesso em 22/06/2008

(21) SARTORELLI, D.S.; FRANCO, L.J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional Cad. Saúde Pública, 2003;(19):1.

(22) I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica . Arq. Bras. Cardiol. 2005;84(1).

(23) The Metabolic Syndrome Institute <<http://www.metabolic-syndrome-institute.org/informations>> último acesso: 12/09/2007.

- (24) LEAN, M. E. J.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. Glasgow arm of MONICA project. *BMJ* 1995; 311:158-161.
- ( 25 ) Associação Brasileira para estudo da obesidade. Avaliação Clínica do Paciente Obeso . <[http://www.abeso.org.br/revista/revista32/avaliacao\\_clinica\\_paciente.htm](http://www.abeso.org.br/revista/revista32/avaliacao_clinica_paciente.htm)> último acesso em 12/06/2008
- (26) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em <[http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf)> último acesso em 17/11/2007.
- (27) HU F. B.; MANSON J. E.; STAMPFER M. J.; COLDZ G., LIU S.; SOLOMON C. G.; WILLET W. C. Diet, lifestyle, and the risk of type2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 2001 345: (11)790-797 .
- (28) ANGÉLICO F.; DEL BEM R.; CONTI R.; FRANCISCO S.; FEOLE K.; CAVALLO M. G., ZALUNARDO B.,LIRUSI F.; ALLESSANDRI C.; VIOLI F. Insulin Resistance , the Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrino*, 2004; 90(3):1678-1682.
- (29) ALVAREZ-MARTINEZ H.E.; MONTAÑO-ESTRADA L. F.; HERNANDEZ-CRUZ P.; PEREZ-CAMPOS E. Mecanismos moleculares patogênicos en la esteatohepatitis alcohólica *Rev.Gastroenterol Mex*, 2004; 69 (3) :176-183.
- (30) ALVAREZ-MARTINEZ H.; PEREZ-CAMPOS E. Esteatohepatitis no alcohólica, *Rev. Gastroenterol Mex*, 2002; 67, (2):118-125.
- (31) CANBAY A.; GIESELER R.K.; GORES G.J.; GERKEN G. The relationship between apoptosis and non-alcoholic fatty liver disease: an evolutionary cornerstone turned pathogenic. *Gastroenterol*. 2005; 43 (2):211-7.
- (32) PEREIRA J. E; PARANÁ R.; COTRIM, H. P. Esteatose Relacionada ao Vírus da Hepatite C perfil clínico-histológico *J Bras Patol Med Lab*,2006;42(2):115-122.
- (33) RAGOZZINO M. ;MELTON L.J.;CHU C.P.;PALUMBO P.J. Subsequent cancer risk in the incidence cohort of Rochester Minnesota, residents with diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1982; 35(1):13-9
- (34) JEE S. H.; KIM H. J.; LEE J. Obesity, Insulin Resistance and Cancer Risk *Yonsei Med J*. 2005; 46(4):449-55.
- (35) DOMINICI F.P.; ARGENTINO D.P., MUNOZ M.C., MIQUET J.G., SOTELO A.I, TURYN D. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signaling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res*. 2005 ;15(5):324-36.
- (36) ) PUGÉAT M.; CRAVE J. C.; ELMIDANI M.; NICOLAS M.H.; GAROSCIO-CHOLET M.; LEJEUNE H, DECHAUD H, TOURNIAIRE J. Pathophysiology of sex hormone binding globulin(SHBG): relation to insulin.*Steroid Biochem.,Molec.Biol.*,1991; 14(4-6)841-849.

- (37) DEL MASO L.; AUGUSTIN L.S.A.; FRANCESCHI S.; TALAMINI R.; POLESEI J.; KENDALL C.W.C.; JENKINS D.J.A.; VIDGEN E; LA VECCHIA C. Association between components of the insulin-like growth factors system and epithelial ovarian cancer risk. *Oncology* ,2004; (67)225-230.
- (38) WAJCHENBERG B. L. Tecido Adiposo como Glândula Endócrina . *Arq Bras Endocrinol Metab*,2000; 44(1)13-20.
- (39) RIECK G.; FIANDER A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 ;20(2):227-51.
- (40) FURBERG A.S.; THUNE I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort *Int J. Cancer*. 2003; 10;104(6):799.
- (41) MODESITT S.C.; VAN NAGELL, J.R. Jr. The impact of obesity on the incidence and treatment of gynecologic cancers: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2005; 60(10):683-92 .
- (42) KAAS R.; LUKANOVA A., Effects of weight control and physical activity in cancer prevention .Role of endogenous hormone metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 963:268-81.
- (43). NAIR H.B. ; LUTHRA R.; KIRMA N.; LIU Y.G.; FLOWERS L.; EVANS D.; TEKMALR.R. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. *Cancer Res.*, 2005; 65(23):11164-73.
- (44) HERDER C.; KOLB H.; KOENIG W.; HAASTERT B.; MÜLLER-SCHOLZE S.; RATHMANN W., HOLLE R.; THORAND B.; WICHMANN H.E., Association of systemic concentration of macrophage migration inhibitory factor with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes:results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg, Survey 4 (KORA S4). *Diabetes Care*, 2006; 29(2):368-71.
- (45) HOUSA D.; HOUSOVA J.; VERNEROVA Z.; HALUZIK M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res*. 2006;55(3): 233-44.
- (46) BARB D.; PAZAITOU-PANAYIOTOU K.; MANTZOROS C.S. Adiponectin: a link between obesity and cancer *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(8):917-31.
- (47) DANKNER R.; CHETRIT A., SEGAL P. Glucose tolerance status and 20 year cancer incidence *Isr Med Assoc J*. 2007 ;9(8):592-6.
- (48) FRIEDENREICH C.; CUST A.; LAHMANN P.H.; STEINDORF K.; BOUTRON-RUAULT M.C.; CLAVEL-CHAPELON F.; MESRINE S., . et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*. 2007; (4):399-413.
- (49) FREIBERG, M. S., MICHAEL J. PENCINA M.J., RALPH B. D'AGOSTINO, R.B., KATHERINE LANIER, K., WILSON P.W.F. and RAMACHANDRAN S. VASAN, R.S. BMI vs. Waist Circumference for Identifying Vascular Risk . *Obesity*. (2008) 16, 463–469

(50) World cancer research fund/American institute for cancer research, food nutrition, physical activity, and prevention of cancer: A global perspective. ACIR, 2007.

(51) Atualização Brasileira sobre Diabetes. Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/atualizacao diabetes2006.pdf>> último acesso 03/12/2007.

52) Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo do Útero < <http://ncd.bvsalud.org/lildbi/docsonline/2/5/052-Brazil-Cacu-Prof.pdf>> último acesso 03/06/2008.

53) Andrade, J.M.; Yamaguchi N.H.; Oliveira A.B.; Perdicaris M.; Pereira S.T., Petitto J.V., Alves M.J.A, <[http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/029.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/029.pdf)> último acesso 03/06/2008

54) Oliveira E. P.; Souza M.L.A.; LIMA M. D. A., Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão J Bras Patol Med Lab (41) 4: 237-43.

(55) CECHINATTI A.; FOSS-FREITAS M.C. E ; FOSS M. C. Diabetes Mellitus e intolerância à glicose em pacientes com acromegalia, Medicina, Ribeirão Preto, 2002;35: 492-496. disponível em [http://www.fmrp.usp.br/revista/2002/vol35n4/diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.fmrp.usp.br/revista/2002/vol35n4/diabetes_mellitus.pdf) último acesso em 7/7/2008

(56) SARGEANT L.A.; KHAW T.K.; BINGHAM S.; DAY N.E.; LUBEN R.N.; OAKES S.; WELCH A., Wareham N.J. Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study International Journal of Epidemiology 2001;30:547.

(57) PARK S.H.; KIM B.I.; KIM S.H.; KIM H.J.; PARK D.I.; CHO Y.K. et al .Body fat distribution and insulin resistance: beyond obesity in nonalcoholic fatty liver disease among overweight men. J Am Coll Nutr. 2007; 26(4): 321-6.

(58) LUKANOVA A. ; TONIOLO P.; LUNDIN E. ; MICHELI A.; AKHMEDKHANOV A. ; MUTI P. et al. Body mass index in relation to ovarian cancer: a multi-centre nested case-control study. International Journal of Cancer, 2002 : 99:603-8.

(59) WU H.; ZHU K.; SHAH M.; LIPNICK R.J.; KAO T.C. BMI and cervical cancer screening among white, African-American, and Hispanic women in the United States. Obesity (Silver Spring). 2006 ;14(3):526-7.

(60) [SOLIMAN P.T.](#); [WU D.](#); [TORTOLERO-LUNA G.](#); [SCHMELER K.M.](#); [SLOMOVITZ B.M.](#); [BRAY M.S.](#); [GERSHENSON D.M.](#); [LU K.H.](#) Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. Cancer. 2006;06 (11):2376-81.

(61) MATHUR S. P. ; LANDEN C. P. ; DATTA S. M. ; HOFFMAN M. C.; MATHUR R. S. ; YOUNG R C et al. Insulin -like growth factor II in gynecological cancers: a preliminary study. Am J Reprod Immunol 2003;(49) 113-119.

(62) MATHUR S.P.; MATHUR R.S.; UNDERWOOD P.B.; KOHLER M.F.; CREASMAN W. T. Circulating levels of insulin-like growth factor-II and IGF-binding protein 3 in cervical cancer Gynecol Oncol, 2003;(91)86-493.

(63) HSU I..R.; KIM S.P.; KABIR M.; BERGMAN R.N. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. Am J Clin, 2007 86(3):867-71.

(64) OLIVEIRA D. S.; TANNUS L. R.M.; MATHEUS A.S.M; CORRÊA F.H.; COBAS R.; EDNA F. DA CUNHA E. F.; GOMES M.B. Avaliação do Risco Cardiovascular Segundo os Critérios de Framingham em Pacientes Com Diabetes Tipo 2 Arq Bras Endocrinol Metab, 2007: 51/2.

(65) MEDINA J.; FERNÁNDEZ-SALAZAR L.I.; GARCÍA-BUEY L.; MORENO-OTERO R. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis Diabetes Care, 2004;27:2057-2066.

(66) SANTOS R.R.; COTRIM H.P. Relevância das medidas antropométricas na avaliação de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(3):229-322.

(67) ROSINI N.,I.; ROSINI A.D.; MOUSSE D.M.; ROSINI G.D. Prevalência de síndrome metabólica e estratificação de risco para DAC em pacientes hipertensos tabagistas. RBAC, 2007; 39(3): 223-226.

## ANEXO A DISTRIBUIÇÃO DO DIABETES NO MUNDO SEGUNDO ATLAS DA IDF

Dados da IDF em Diabetes Atlas – 2ª edição.

Dados obtidos a partir da informação de 172 associações membros em 132 países

Dados Gerais da IDF:	População Adulta (entre 20 e 79 anos) 3.3 bilhões	Prevalência estimada de diabetes(adultos) 4.6%
Leste do Mediterrâneo e Oriente Médio:	219.8 milhões	7.7%
América do Norte:	273.8 milhões	7.8%
África:	217.9 milhões	1.2%
América do Sul e América Central:	233 milhões	3.7%
Sudeste Asiático:	664 milhões	5.3%
Oeste do Pacífico:	1.2 bilhão	3.6%
Europa:	462.7 milhões	4.9%

#### Recomendações para prevenção do Câncer

1. Manter-se o mais magro possível, sem ficar abaixo do peso;
2. Manter-se fisicamente ativo, por pelo menos 30 minutos todos os dias;
3. Evitar bebidas açucaradas e limitar o consumo de alimentos de alto valor calórico (principalmente alimentos processados ricos em açúcares e gorduras, e de baixo teor de fibras);
4. Comer mais alimentos de origem vegetal como hortaliças, frutas, cereais e grãos integrais.
5. Limitar o consumo de carnes vermelhas e evitar carnes processadas;
6. Se for consumir bebidas alcoólicas, limitá-las a 02 doses ao dia se for homem e 01 dose e se for mulher;
7. Limitar o consumo de alimentos salgados e de comidas industrializadas com sal;
8. Não usar suplementos alimentares para se proteger contra o câncer;
9. E lembrar sempre, não fumar

#### ANEXO B- RECOMENDAÇÕES PARA PREVENÇÃO DE CÂNCER

Adaptação da publicação: World cancer research fund/American institute for cancer research, food nutrition, physical activity, and prevention of cancer: A global perspective. Washington, DC: ACIR, 2007

APENDICE I

FICHA DE COLETA DE DADOS:

Matrícula:

Número:

Iniciais:

-----  
FORMULÁRIO

**matrícula:**

**data do laudo histopatológico:**   /  /  

**sítio**

**estadiamento / grau:**

**menopausa**  NÃO **ano:**.....  
 SIM

**gesta...../.....**

**Diagnóstico prévio:**

**diabetes:**  NÃO  
 SIM

**hepatite**  NÃO  
 SIM

**hipertensão arterial**  NÃO  
 SIM

**data da entrevista:**   /  /  

**escolaridade > ou = 7 anos**   
**< 7 anos**

**data de nascimento:**   /  /  

**naturalidade:**

**estado civil:**  casada  
 solteira  
 divorc.  
 viuva  
 outras

**Outros** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



Uso de drogas  NÃO  
 SIM

hipoglicemiantes  NÃO  
 SIM

anticoncepcionais  NÃO  
 SIM

nifedipina  NÃO  
 SIM

outras \_\_\_\_\_

história de cirurgia ?  NÃO  
 SIM

hemotransusão ?  NÃO  
 SIM

tamoxifeno  NÃO  
 SIM

glicocorticóides  NÃO  
 SIM

amiodarona  NÃO  
 SIM

história familiar de obesidade?  NÃO  
 SIM

de hipertensão ?  NÃO  
 SIM

diabetes?  NÃO  
 SIM

uso habitual de bebida alcoólica ?  NÃO \_\_\_\_\_  
 SIM dose diária

tabagismo ?  NÃO \_\_\_\_\_ cigarros por dia  
 SIM

Peso \_\_\_\_\_ Kg    Altura \_\_\_\_\_ m    IMC: \_\_\_\_\_    Pressão arterial \_\_\_\_\_ mm Hg

circunferência abdominal: \_\_\_\_\_

**Exames laboratoriais :**

*glicemia em jejum* \_\_\_\_\_ *LDL* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ *HDL* \_\_\_\_\_

*triglicerídeos* \_\_\_\_\_

*glicemia pós carga de glicose* \_\_\_\_\_  
(se *glicemia de jejum* > 100mg% e < 126mg% = teste de tolerância a glicose oral)

*Us hepática: hiperecogenicidade do parênquima*  *NÃO*

*SIM*

*atenuação acústica posterior*

*NÃO*

*SIM*

*heterogeneidade com áreas hipodensas*

*NÃO*

*sugestivas de esteatose*

*SIM*



# 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](#)