

ASPECTOS CLÍNICOS E COMORBIDADES ASSOCIADAS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Data de submissão: 19/02/2023

Data de aceite: 01/03/2023

Thiago Medeiros da Costa Daniele

MD, Ph.D, Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) – Fundação Edson Queiroz Fortaleza – Ceará
ORCID: 0000-0003-1241-7068
<http://lattes.cnpq.br/7493954006276578>

Mirna Albuquerque Frota

MD, Ph.D, Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) – Fundação Edson Queiroz Fortaleza – Ceará
<https://orcid.org/0000-0003-3004-2554>
<http://lattes.cnpq.br/7250891036415096>

Matheus Marques Mesquita da Costa

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará (UFC) Fortaleza – Ceará
ORCID.ORG/0000-0002-5195-9911
<http://lattes.cnpq.br/2473099255384696>

Diane Nocrato Esmeraldo Rebouças

MS, Docente do Curso de Educação Física da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) – Fundação Edson Queiroz Fortaleza – Ceará
ORCID: 0000-0002-6938-4829
<http://lattes.cnpq.br/9279018333729339>

Sonia Ficagna

MS, Docente do Curso de Educação Física da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) – Fundação Edson Queiroz Fortaleza – Ceará
ORCID –0000-0002-9152-4840
<http://lattes.cnpq.br/2773708457132536>

Mônica Helena Neves Pereira Pinheiro

MS, Docente do Curso de Educação Física da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) – Fundação Edson Queiroz Fortaleza – Ceará
ORCID: 0000-002-1161-6922
<http://lattes.cnpq.br/4452486853039973>

RESUMO: As disfunções metabólicas são doenças relacionados as mudanças inadequadas no metabolismo celular, acarretando modificações em diversos órgãos e sistemas corporais. Tais fatores afetam as condições de vida, bem-estar e saúde dos indivíduos acometidos. Dentre esses distúrbios, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) é um dos distúrbios mais frequentes na atualidade, ocasionado pelo aumento nos casos de obesidade, sedentarismo e maus hábitos alimentares da população. Nessa perspectiva, a

relação entre obesidade, resistência à insulina e DMT2 é encontrada em todos os grupos étnicos o que se faz importante uma ênfase no entendimento da doença para que haja um melhor manejo e controle da doença. *Muitas complicações, tais como a Hipertensão Arterial Sistêmica, o Acidente Vascular Encefálico, as alterações mentais, a fraqueza muscular, os transtornos depressivos e distúrbios do sono estão associados aos casos de diabetes o que levanta a necessidade de melhores elucidaciones para um diagnóstico precoce das diversas comorbidades associadas aos quadros metabólicos de DMT2.* Discutir sobre esse assunto é vital para a busca de estratégias efetivas que levem a melhora da qualidade de vida desses pacientes, como por exemplo: aumento nos níveis de atividades físicas, consumo alimentar, qualidade do sono e diversas mudanças comportamentais que promovam a saúde de pessoas com DMT2.

PALAVRAS-CHAVE: Qualidade de vida, diabetes tipo 2, comorbidades, obesidade, sedentarismo.

CLINICAL ASPECTS AND COMORBITIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT: Metabolic dysfunctions are diseases related to alterations in cellular metabolism, causing changes in organs and body systems. Several disorders can affect the conditions, well-being and health of individuals with metabolic disorders. Among these, Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2) is one of the most common, caused by increasing cases of obesity, sedentary lifestyle and poor eating habits of the population. In this perspective, the relationship between obesity, insulin resistance and DMT2 is found in all ethnic groups, which makes it important to emphasize the understanding of the disease, as well analyzing the management and control of patients with T2DM. Complications as Systemic Arterial Hypertension, Stroke, mental changes, muscle weakness, depressive disorders and sleep disorders are associated with cases of diabetes, which increase the importance to understand early diagnosis of the various comorbidities associated with DMT2 and metabolic conditions. Discussing this issue is vital for effective strategies that lead to an improvement in the quality of life of T2DM patients, such as: increased levels of physical activity, food consumption, sleep quality and various behavioral changes that promote health and well-being.

KEYWORDS: Quality of life, type 2 diabetes, comorbidities, obesity, sedentary lifestyle.

1 | DIABETES MELLITUS TIPO 2

1.1 Definição e etiologia

Atualmente, os transtornos crônico-metabólicos afetam grande parte da população. Dentre eles podemos citar: a obesidade, a hiperglicemia e o Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2). De acordo com o *American Diabetes Association (ADA) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011)*, o DMT2 é um grupo de doenças metabólicas caracterizada pela presença de hiperglicemia, que pode ser ocasionada pelo defeito na secreção da insulina, resistência na sua ação ou por ambos os processos. Em longo prazo, disfunções e falhas em diversos órgãos, em especial, os rins, os nervos, o coração e os vasos sanguíneos podem ocorrer. Tais complicações podem levar a consequências clínicas graves como

perda de visão, amputação de membros, disfunção sexual e problemas cardiovasculares.

O quadro clínico de DMT2 é caracterizado como uma disfunção das células corporais que não conseguem responder ao hormônio pancreático chamado de insulina. A função dessa substância é reduzir os níveis de açúcar no sangue e fornecer energia para o organismo.

Nessa perspectiva, influências genéticas e fatores circunstanciais, como o estilo de vida, são os principais responsáveis pelo grande número de diabéticos na atualidade (SALZBERG, 2022; TUOMILEHTO; PELTONEN; PARTINEN; LAVIGNE *et al.*, 2009). Maus hábitos alimentares, aliados ao sedentarismo e, conseqüentemente, ao sobrepeso e a obesidade predis põem a resistência à insulina, a síndrome metabólica e ao diabetes.

1.2 Epidemiologia dos distúrbios metabólicos

1.2.1 Obesidade e diabetes mellitus

A incidência do Diabetes vem crescendo em todo o mundo. Existem vários tipos de Diabetes, porém o tipo de maior prevalência é o DMT2, que acomete com frequência pessoas com idade superior a 50 anos (KREIER; KALSBECK; SAUERWEIN; FLIERS *et al.*, 2007). Um estudo realizado em 6671 indivíduos portadores de diabetes tipo 1 e tipo 2, mostrou uma predominância de 85% de casos de DMT2 (MENDES; FITTIPALDI; NEVES; CHACRA *et al.*, 2010), um dado bastante alarmante que aponta a necessidade de manter atenção acerca dos fatores associados que predis põe esse aumento.

O sedentarismo e a conseqüente redução do gasto energético contribuem para a obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DMT2, dislipidemias e problemas respiratórios. A prevalência da obesidade e do sobrepeso tornou-se alarmante no mundo e os problemas associados a ela são facilmente reconhecíveis em nossa sociedade. Os motivos para esse número crescente de obesos no mundo ultrapassam as questões genéticas, os hábitos culturais e o estilo de vida (O'GORMAN; KROOK, 2008).

Acredita-se que a abordagem da obesidade deve ser feita através da alteração de hábitos dietéticos e melhora dos níveis de atividade física. Tem sido mostrado que o número de crianças obesas está aumentando e esse quadro não é visto somente nos países desenvolvidos (FORMIGUERA; CANTON, 2004; GABBAY; CESARINIII; DIB, 2003). Um estudo prévio (DWYER; MAGNUSSEN; SCHMIDT; UKOUMUNNE *et al.*, 2009) envolvendo 647 adultos em uma escola australiana, avaliou dados antropométricos e cardiorrespiratórios em indivíduos jovens e mostrou que baixos níveis de condicionamento físico associam-se a um conseqüente aumento da obesidade e aumento da resistência à insulina na fase adulta. Portanto esse estudo mostra, de forma importante, que a falta de atividade física na infância associa-se ao desenvolvimento de comorbidades na idade adulta.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, mais de um bilhão de pessoas estão

acima do peso desejado (com Índice de Massa Corporal ≥ 25 kg/m²) (OBESITY, 2000) e há uma assustadora tendência crescente para esses números.

A obesidade tornou-se a causa primária de diversas alterações metabólicas, sendo o distúrbio mais comum em todo o mundo e corroborado por vários autores (FORMIGUERA; CANTON, 2004; VIGNA; VASSALLE; TIRELLI; GORI *et al.*, 2017; WING; GROUP, 2021), entretanto, sua prevalência varia entre os continentes e entre os países. Entre os adultos americanos 56% da população estão acima do peso, e um em cada cinco americanos são obesos (MOKDAD; BOWMAN; FORD; VINICOR *et al.*, 2001). Já na população indo-asiática, 25% dos indivíduos estão acima do peso ou são obesos (JAFAR; CHATURVEDI; PAPPAS, 2006).

No Brasil, ainda existe uma controvérsia sobre a prevalência do DMT2. O Censo Brasileiro de Diabetes mostrou uma prevalência de 7,6%, enquanto que o estudo de Ribeirão Preto mostrou uma prevalência de 12,1% na população de 30 a 69 anos (BRUN; BORDENAVE; MERCIER; JAUSSENT *et al.*).

A relação entre obesidade, resistência à insulina e DMT2 é encontrada em todos os grupos étnicos (BATIK; PHELAN; WALWICK; WANG *et al.*, 2008; CHRISTIAN; BESSESEN; BYERS; CHRISTIAN *et al.*, 2008; JAFAR; CHATURVEDI; PAPPAS, 2006; KRISKA; PEREIRA; HANSON; DE COURTEN *et al.*, 2001; ST-ONGE; JANSSEN; HEYMSFIELD, 2004). Porém, os países desenvolvidos ou mais industrializados apresentam um maior número de pacientes que apresentam as três condições quando comparados aos países em desenvolvimento.

Os casos de DMT2 podem ocorrer em qualquer faixa etária, porém uma maior prevalência é encontrada em indivíduos com idade superior a 50 anos. A faixa etária dos pacientes também é influenciada pelo padrão socioeconômico. Enquanto que a média geral dos pacientes com DMT2 está entre 45 e 64 anos, nos países com índices de maior desenvolvimento, a idade média aproxima-se ou ultrapassa os 65 anos (KING; AUBERT; HERMAN, 1998). Todavia, casos de DMT2 em crianças e adolescente vem chamando a atenção da comunidade científica (NOUBIAP; NANSSEU; LONTCHI-YIMAGOU; NKECK *et al.*, 2022).

Estima-se que o número de pessoas com DMT2 subirá de 135 milhões em 1995 para 300 milhões no ano de 2025 (KING; AUBERT; HERMAN, 1998). Dessa forma, as medidas para prevenir o diabetes e a síndrome metabólica (SMet) são vitais para redução do custo crescente que a doença ocasiona nos Sistemas de Saúde em todo o mundo.

Um estudo epidemiológico realizado em vários estados brasileiros mostrou que dos 6.701 pacientes com diabetes, 85% (N=5.692) tinham DMT2, mostrando sua grande prevalência. O inadequado controle glicêmico foi encontrado em 76% da população, indicando que medidas educacionais podem contribuir para reduzir a mortalidade e a morbidade ocasionada pelo diabetes (MENDES; FITTIPALDI; NEVES; CHACRA *et al.*, 2010). Por outro lado, foi demonstrado que o controle glicêmico precoce e rigoroso melhora

o prognóstico em pacientes em unidades de terapia intensiva e reduz o risco cardiovascular (PRETTY; LE COMPTE; CHASE; SHAW *et al.*, 2012).

Um dos grandes problemas no manuseio do DMT2 é que os principais fatores que afetam o seu desenvolvimento, tais como, mudanças de hábitos, dependem predominantemente do paciente. Com exceção da idade e da história familiar de diabetes, todas as outras variáveis de risco dependem do indivíduo para realizar seu controle e manutenção. Dessa forma, uma alteração no estilo de vida pode reduzir a medida da relação cintura-quadril, o excesso de gordura abdominal e o risco cardiovascular, entre outros (MORAES; FREITAS; GIMENO; MONDINI, 2010).

1.2.2 Comorbidades associadas ao DMT2

Muitas complicações, tais como a Hipertensão arterial Sistêmica (HAS), o acidente vascular encefálico (AVE), as alterações mentais, a fraqueza muscular, os transtornos depressivos e a sonolência diurna têm sido demonstrados no DMT2 e principalmente em associação com o sedentarismo (CRAWFORD; COTE; COUTO; DASKIRAN *et al.*, 2010; SALZBERG, 2022). Além disso, tem sido amplamente demonstrado que a intervenção no estilo de vida, que incluem atividade física regular, hábitos alimentares saudáveis e uma boa qualidade de sono são benéficos (PIERRE; COLLINET; SCHUT; VERDOT, 2022; PUTTER; JACKSON; THORNTON; WILLIS *et al.*, 2022; TUOMILEHTO; SEPPA; PARTINEN; PELTONEN *et al.*, 2009).

Casos de depressão são encontrados em dois terços da população diabética, observando-se uma grande prevalência no gênero feminino (SMITH; MCFALL, 2005). Dados prévios apontam que os pacientes depressivos são mais sedentários, fumam mais e consomem mais comidas gordurosas e menos quantidade de fibras, como frutas e verduras (DIXON; DIXON; ANDERSON; SCHACHTER *et al.*, 2007; LIN; KATON; VON KORFF; RUTTER *et al.*, 2004; SMITH; MCFALL, 2005).

Diversas comorbidades como disfunções renais, neuropáticas e cardíacas são observadas em pacientes com DMT2 em todas as fases da evolução da doença (CRAWFORD; COTE; COUTO; DASKIRAN *et al.*, 2010; SKOMRO; LUDWIG; SALAMON; KRYGER, 2001). Os casos de neuropatia periférica diabética (NPD) são comuns e de alto risco os pacientes, podendo levar a amputações e a cegueira (ABHARY; KASMERIDIS; BURDON; KUOT *et al.*, 2009; KO; CHA, 2012), tendo um efeito negativo na qualidade de vida do paciente, na percepção ao estresse, na dor e nos sintomas depressivos.

Nessa perspectiva, um estudo realizado com 3.474 adultos com DMT2, onde estes foram acompanhados por quatro anos concluiu que os pacientes depressivos tinham duas vezes mais chances de desenvolver úlceras no pé e apresentavam maior risco de neuropatia periférica e disfunção arterial periférica (WILLIAMS; RUTTER; KATON; REIBER *et al.*, 2010). Um outro estudo realizado nos Estados Unidos mostra que os casos de

amputações dos membros são observados principalmente em pacientes hispânicos e afro-americanos, homens, com idade ≥ 55 anos, com disfunções cardiovasculares e com descontrole glicêmico. Vale ressaltar que independente dos fatores e causas que levam a amputações, o tratamento efetivo dessas complicações deve ser providenciado para todos (MIER; ORY; ZHAN; VILLARREAL *et al.*, 2010).

Dentre os principais fatores, o controle glicêmico inadequado tem sido a causa principal associada com as complicações crônicas no DMT2 (LIU; FU; WANG; XU, 2010). Possivelmente, esforços futuros direcionados para um diagnóstico precoce, um controle intensivo da glicose sanguínea e uma melhor gestão dos pacientes podem minimizar a ocorrência de complicações.

2 | ESTRESSE OXIDATIVO E ALTERAÇÕES HORMONAIS NO PACIENTE COM DMT2

Um crescente número de evidências mostra que pacientes com síndrome metabólica apresentam uma hiperatividade no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, entretanto, a causa principal dessa hiperativação não está bem esclarecida. Sabe-se, que o estresse crônico e o reduzido peso corporal ao nascer associam-se a elevados níveis de cortisol o que pode resultar no acúmulo de gordura visceral (ANAGNOSTIS; ATHYROS; TZIOMALOS; KARAGIANNIS *et al.*, 2009; JANSSEN, 2022).

O número de pessoas com excesso de gordura visceral tem aumentado (ESTEGHAMATI; KHALILZADEH; ANVARI; AHADI *et al.*, 2008; YAMASHITA; BELCHIOR; LIRA; BISHOP *et al.*, 2018) e suas complicações afetam a qualidade de vida e as funções hormonais. Tem sido mostrado que há uma relação entre resistência à insulina, cortisol, obesidade e DMT2. Dessa forma, entende-se que a adiposidade visceral relaciona-se com transtornos cardiometabólicos, resistência à insulina, marcadores inflamatórios e surgimento de diabetes (KOLT; SCHOFIELD; KERSE; GARRETT *et al.*, 2009; LIU; FU; WANG; XU, 2010; PASSOS; POYARES; SANTANA; D'AUREA *et al.*, 2011).

Altos níveis de cortisol reduzem o metabolismo da glicose, aumentando os níveis de gordura e de açúcar na corrente sanguínea, contribuindo para resistência à insulina, alterações do sono e problemas metabólicos tanto em não diabéticos (HANSEN; THOMSEN; KAERGAARD; KOLSTAD *et al.*, 2011) quanto em pacientes diabéticos (MICIC; SUMARAC-DUMANOVIC; SUSIC; PEJKOVIC *et al.*, 2011).

Alguns estudos mostrados que pessoas com redução no número total de horas de sono têm uma ativação do sistema nervoso simpático, o que ocasiona aumento do apetite e da pressão arterial, podendo resultar em obesidade e problemas metabólicos (GANGWISCH, 2009; VÉZINA-IM; MORIN; DESROCHES, 2021).

Evidências comprovam que os pacientes com problemas psiquiátricos e neurológicos têm uma atrofia do hipocampo, modificando as respostas ao cortisol. Indivíduos com DMT2

tem essa atrofia hipocampal, sugerindo que o comprometimento cerebral hipocampal pode desempenhar um papel na fisiopatologia da resposta ao cortisol no DTM2 (BRUEHL; WOLF; CONVIT, 2009).

Dessa forma, tais fatores podem ser componentes fundamentais para o entendimento e o rastreamento de casos de DMT2 na busca de um adequado controle da doença e uma melhor qualidade de vida.

3 | QUALIDADE DE VIDA

Entre as necessidades de todos os indivíduos em possuir uma boa qualidade de vida estão as boas condições cardiorrespiratórias e uma boa utilização do oxigênio pelos músculos esqueléticos. A atividade física, que é definida como o movimento corporal que resulta em um gasto energético, é o pilar para esse processo (JOHNSON; STONE; LOPEZ; HEBERT *et al.*, 1982; PRAET; VAN ROOIJ; WIJTVLIET; BOONMAN-DE WINTER *et al.*, 2008).

Com o avançar da idade é comum observarmos uma redução da atividade física diária e o comprometimento secundário da saúde física e psicológica dos indivíduos. Há então uma necessidade de melhorar a capacidade motora e cognitiva. A independência do indivíduo (VALE; PERNAMBUCO; NOVAES; DANTAS, 2006) é um fator importante entre os pacientes com DMT2. Confirmando a importância desse aspecto, diversos estudos mostram uma redução da qualidade de vida no diabetes e uma associação com o sedentarismo (PRAET; VAN ROOIJ; WIJTVLIET; BOONMAN-DE WINTER *et al.*, 2008).

Melhora nas funções do sistema nervoso autônomos são demonstradas com a prática regular de 50 minutos/dia de atividades físicas (CARNETHON; PRINEAS; TEMPROSA; ZHANG *et al.*, 2006), observando-se uma redução dos níveis de percepção do estresse (DELAHANTY; CONROY; NATHAN, 2006). Portanto, tem sido mostrado que os exercícios físicos podem ser utilizados como uma ferramenta eficiente para melhorar a qualidade de vida. De maneira geral, a adesão dos pacientes com DMT2 à atividade física ainda não é satisfatória e os efeitos dessa atividade sobre os sintomas específicos ainda não são totalmente conhecidos.

4 | CONCLUSÃO

Diante dos fatores supracitados, conclui-se que a DMT2 pode ser definida como um distúrbio multissistêmico oriundo da desregulação metabólica do organismo, porém, podendo estar associado com o surgimento de inúmeros comprometimentos da saúde, uma vez que são evidenciados de maneira concomitante casos de transtornos do humor, distúrbios do sono e distúrbios comportamentais, tais como o sedentarismo. Embora grande parte dos estudos científicos se proponham a elucidar questões relacionadas aos diversos mecanismos de ação, dosagem e duração das terapias medicamentosas, discute-

se de maneira robusta a plausibilidade da aplicação do exercício físico como ferramenta terapêutica no combate a DMT2, uma vez que demonstra beneficiar o indivíduo nos mais amplos domínios relacionados a saúde, tais como físico, metabólico, emocional e comportamental. Ademais, conclui-se também a importância da disseminação da prática do exercício físico nos mais variados setores e esferas da saúde pública, de tal forma a reduzir os encargos destinados a aquisição e distribuição em massa de inúmeros medicamentos. Portanto, compreende-se a necessidade do redirecionamento da atenção dos cuidados aos pacientes com DMT2, com objetivo de fornecer um processo de tratamento pautado na mudança do estilo de vida, resultando na construção de novos hábitos através do exercício físico.

REFERÊNCIAS

- ABHARY, S.; KASMERIDIS, N.; BURDON, K. P.; KUOT, A. *et al.* Diabetic retinopathy is associated with elevated serum asymmetric and symmetric dimethylarginines. **Diabetes Care**, 32, n. 11, p. 2084-2086, Nov 2009.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 34 Suppl 1, p. S62-69, Jan 2011.
- ANAGNOSTIS, P.; ATHYROS, V. G.; TZIOMALOS, K.; KARAGIANNIS, A. *et al.* Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. **J Clin Endocrinol Metab**, 94, n. 8, p. 2692-2701, Aug 2009.
- BATIK, O.; PHELAN, E. A.; WALWICK, J. A.; WANG, G. *et al.* Translating a community-based motivational support program to increase physical activity among older adults with diabetes at community clinics: a pilot study of Physical Activity for a Lifetime of Success (PALS). **Prev Chronic Dis**, 5, n. 1, p. A18, Jan 2008.
- BRUEHL, H.; WOLF, O. T.; CONVIT, A. A blunted cortisol awakening response and hippocampal atrophy in type 2 diabetes mellitus. **Psychoneuroendocrinology**, 34, n. 6, p. 815-821, Jul 2009.
- BRUN, J. F.; BORDENAVE, S.; MERCIER, J.; JAUSSENT, A. *et al.* Cost-sparing effect of twice-weekly targeted endurance training in type 2 diabetics: a one-year controlled randomized trial. **Diabetes Metab**, 34, n. 3, p. 258-265, Jun 2008.
- CARNETHON, M. R.; PRINEAS, R. J.; TEMPROSA, M.; ZHANG, Z. M. *et al.* The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. **Diabetes Care**, 29, n. 4, p. 914-919, Apr 2006.
- CHRISTIAN, J. G.; BESSESEN, D. H.; BYERS, T. E.; CHRISTIAN, K. K. *et al.* Clinic-based support to help overweight patients with type 2 diabetes increase physical activity and lose weight. **Arch Intern Med**, 168, n. 2, p. 141-146, Jan 28 2008.
- CRAWFORD, A. G.; COTE, C.; COUTO, J.; DASKIRAN, M. *et al.* Prevalence of obesity, type II diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in the United States: findings from the GE Centricity Electronic Medical Record database. **Popul Health Manag**, 13, n. 3, p. 151-161, Jun 2010.

DELAHANTY, L. M.; CONROY, M. B.; NATHAN, D. M. Psychological predictors of physical activity in the diabetes prevention program. **J Am Diet Assoc**, 106, n. 5, p. 698-705, May 2006.

DIXON, J. B.; DIXON, M. E.; ANDERSON, M. L.; SCHACHTER, L. *et al.* Daytime sleepiness in the obese: not as simple as obstructive sleep apnea. **Obesity (Silver Spring)**, 15, n. 10, p. 2504-2511, Oct 2007.

DWYER, T.; MAGNUSSEN, C. G.; SCHMIDT, M. D.; UKOUMUNNE, O. C. *et al.* Decline in physical fitness from childhood to adulthood associated with increased obesity and insulin resistance in adults. **Diabetes Care**, 32, n. 4, p. 683-687, Apr 2009.

ESTEGHAMATI, A.; KHALILZADEH, O.; ANVARI, M.; AHADI, M. S. *et al.* Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. **Arch Med Res**, 39, n. 8, p. 803-808, Nov 2008.

FORMIGUERA, X.; CANTON, A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, 18, n. 6, p. 1125-1146, Dec 2004.

GABBAY, M.; CESARINIII, P. R.; DIB, S. A. Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura. **J. Pediatr.**, 79, n. 3, 2003.

GANGWISCH, J. E. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. **Obes Rev**, 10 Suppl 2, p. 37-45, Nov 2009.

HANSEN, A. M.; THOMSEN, J. F.; KAERGAARD, A.; KOLSTAD, H. A. *et al.* Salivary cortisol and sleep problems among civil servants. **Psychoneuroendocrinology**, Dec 29 2011.

JAFAR, T. H.; CHATURVEDI, N.; PAPPAS, G. Prevalence of overweight and obesity and their association with hypertension and diabetes mellitus in an Indo-Asian population. **CMAJ**, 175, n. 9, p. 1071-1077, Oct 24 2006.

JANSSEN, J. A. M. J. New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. **Int J Mol Sci**, 23, n. 15, Jul 25 2022.

JOHNSON, C. C.; STONE, M. H.; LOPEZ, S. A.; HEBERT, J. A. *et al.* Diet and exercise in middle-aged men. **J Am Diet Assoc**, 81, n. 6, p. 695-701, Dec 1982.

KING, H.; AUBERT, R. E.; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care**, 21, n. 9, p. 1414-1431, Sep 1998.

KO, S. H.; CHA, B. Y. Diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Korea. **Diabetes Metab J**, 36, n. 1, p. 6-12, Feb 2012.

KOLT, G. S.; SCHOFIELD, G. M.; KERSE, N.; GARRETT, N. *et al.* The Healthy Steps Study: A randomized controlled trial of a pedometer-based Green Prescription for older adults. Trial protocol. **BMC Public Health**, 9, n. 404, 2009. randomized study.

- KREIER, F.; KALSBECK, A.; SAUERWEIN, H. P.; FLIERS, E. *et al.* "Diabetes of the elderly" and type 2 diabetes in younger patients: possible role of the biological clock. **Exp Gerontol**, 42, n. 1-2, p. 22-27, Jan-Feb 2007.
- KRISKA, A. M.; PEREIRA, M. A.; HANSON, R. L.; DE COURTEN, M. P. *et al.* Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at high risk for type 2 diabetes but differing by BMI. **Diabetes Care**, 24, n. 7, p. 1175-1180, Jul 2001.
- LIN, E. H.; KATON, W.; VON KORFF, M.; RUTTER, C. *et al.* Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. **Diabetes Care**, 27, n. 9, p. 2154-2160, Sep 2004.
- LIU, Z.; FU, C.; WANG, W.; XU, B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. **Health Qual Life Outcomes**, 8, p. 62, 2010.
- MENDES, A. B.; FITTIPALDI, J. A.; NEVES, R. C.; CHACRA, A. R. *et al.* Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta Diabetol**, 47, n. 2, p. 137-145, Jun 2010.
- MICIC, D. D.; SUMARAC-DUMANOVIC, M.; SUSIC, V.; PEJKOVIC, D. *et al.* [Sleep and metabolic disorders]. **Glas Srp Akad Nauka Med**, n. 51, p. 5-25, 2011.
- MIER, N.; ORY, M.; ZHAN, D.; VILLARREAL, E. *et al.* Ethnic and health correlates of diabetes-related amputations at the Texas-Mexico border. **Rev Panam Salud Publica** 28 n. 3, 2010.
- MOKDAD, A. H.; BOWMAN, B. A.; FORD, E. S.; VINICOR, F. *et al.* The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. **JAMA**, 286, n. 10, p. 1195-1200, Sep 12 2001.
- MORAES, S. A.; FREITAS, I. C.; GIMENO, S. G.; MONDINI, L. [Diabetes mellitus prevalence and associated factors in adults in Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil, 2006: OBEDIARP Project]. **Cad Saude Publica**, 26, n. 5, p. 929-941, May 2010
- NOUBIAP, J. J.; NANSSEU, J. R.; LONTCHI-YIMAGOU, E.; NKECK, J. R. *et al.* Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. **Lancet Child Adolesc Health**, 6, n. 3, p. 158-170, 03 2022.
- O'GORMAN, D. J.; KROOK, A. Exercise and the treatment of diabetes and obesity. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 37, n. 4, p. 887-903, Dec 2008.
- OBESITY, W. H. O. C. O. Obesity: preventing and managing the global epidemic. . **World Health Organ Tech Rep Ser**, 894, p. i-xii, 1-253, 2000.
- PASSOS, G. S.; POYARES, D.; SANTANA, M. G.; D'AUREA, C. V. *et al.* Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. **Sleep Med**, 12, n. 10, p. 1018-1027, Dec 2011.
- PIERRE, J.; COLLINET, C.; SCHUT, P. O.; VERDOT, C. Physical activity and sedentarism among seniors in France, and their impact on health. **PLoS One**, 17, n. 8, p. e0272785, 2022.

PRAET, S. F.; VAN ROOIJ, E. S.; WIJTVLIET, A.; BOONMAN-DE WINTER, L. J. *et al.* Brisk walking compared with an individualised medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, 51, n. 5, p. 736-746, May 2008.

PRETTY, C. G.; LE COMPTE, A. J.; CHASE, J. G.; SHAW, G. M. *et al.* Variability of insulin sensitivity during the first 4 days of critical illness: implications for tight glycemic control. **Ann Intensive Care**, 2, n. 1, p. 17, Jun 15 2012

PUTTER, K. C.; JACKSON, B.; THORNTON, A. L.; WILLIS, C. E. *et al.* Perceptions of a family-based lifestyle intervention for children with overweight and obesity: a qualitative study on sustainability, self-regulation, and program optimization. **BMC Public Health**, 22, n. 1, p. 1534, 08 11 2022.

SALZBERG, L. Risk Factors and Lifestyle Interventions. **Prim Care**, 49, n. 2, p. 201-212, Jun 2022.

SKOMRO, R. P.; LUDWIG, S.; SALAMON, E.; KRYGER, M. H. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. **Sleep Med**, 2, n. 5, p. 417-422, Sep 2001.

SMITH, D. W.; MCFALL, S. L. The relationship of diet and exercise for weight control and the quality of life gap associated with diabetes. **J Psychosom Res**, 59, n. 6, p. 385-392, Dec 2005.

ST-ONGE, M. P.; JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S. B. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. **Diabetes Care**, 27, n. 9, p. 2222-2228, Sep 2004.

TUOMILEHTO, H.; PELTONEN, M.; PARTINEN, M.; LAVIGNE, G. *et al.* Sleep duration, lifestyle intervention, and incidence of type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: The Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetes Care**, 32, n. 11, p. 1965-1971, Nov 2009.

TUOMILEHTO, H. P.; SEPPA, J. M.; PARTINEN, M. M.; PELTONEN, M. *et al.* Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**, 179, n. 4, p. 320-327, Feb 15 2009.

VALE, R. G. S.; PERNAMBUCO, C. S.; NOVAES, J. D. S.; DANTAS, E. H. M. Teste de autonomia funcional: vestir e tira uma camiseta (VTC). **Revista brasileira ciência e movimento**, 14, n. 3, p. 71-78, 2006.

VIGNA, L.; VASSALLE, C.; TIRELLI, A. S.; GORI, F. *et al.* Gender-related association between uric acid, homocysteine, γ -glutamyltransferase, inflammatory biomarkers and metabolic syndrome in subjects affected by obesity. **Biomark Med**, Oct 26 2017.

VÉZINA-IM, L. A.; MORIN, C. M.; DESROCHES, S. Sleep, Diet and Physical Activity Among Adults Living With Type 1 and Type 2 Diabetes. **Can J Diabetes**, 45, n. 7, p. 659-665, Oct 2021.

WILLIAMS, L. H.; RUTTER, C. M.; KATON, W. J.; REIBER, G. E. *et al.* Depression and incident diabetic foot ulcers: a prospective cohort study. **Am J Med**, 123, n. 8, p. 748-754 e743, Aug 2010.

WING, R. R.; GROUP, L. A. R. Does Lifestyle Intervention Improve Health of Adults with Overweight/Obesity and Type 2 Diabetes? Findings from the Look AHEAD Randomized Trial. **Obesity (Silver Spring)**, 29, n. 8, p. 1246-1258, Aug 2021.

YAMASHITA, A. S.; BELCHIOR, T.; LIRA, F. S.; BISHOP, N. C. *et al.* Regulation of Metabolic Disease-Associated Inflammation by Nutrient Sensors. **Mediators Inflamm**, 2018, p. 8261432, 2018.