

Diabetes: Como Prever para Prevenir. Um Estudo de Casos e Controlos no Ambulatório de Medicina Geral e Familiar no Centro de Portugal

G. Pimenta², I. Rosendo¹, T. Santos¹, L. Constantino¹, D. Martins², P. Miranda¹, C. Matias¹, M. da Glória Neto³, M. P. Francisco³, L. M. Santiago⁴

Centro de Saúde de Eiras, Coimbra

1- Médico Interno de Especialidade de Medicina Geral e Familiar

2- Especialista em Medicina Geral e Familiar

3- Médico, Assistente Graduado de Clínica Geral

4- Médico, Chefe de Serviço de Clínica Geral

Resumo

Introdução: Em actividades preventivas no âmbito da Medicina Geral e Familiar, é importante perceber o que aconteceu no passado daqueles que tiveram um recente diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), para prevenir novos casos, descobrindo factores que possam ajudar à redução da incidência de DM2.

Objectivo: Determinar o melhor indicador para o futuro diagnóstico de DM2 no ambulatório de Medicina Geral e Familiar.

Material e Métodos: Estudo de casos e controlos multicêntrico em 2008, pela consulta de dados registados em processos clínicos de indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2 em 2007 e seus controlos em dois períodos no tempo, um cerca de três anos e outro cerca de seis anos antes do diagnóstico. As variáveis estudadas foram peso, altura, perímetro peri-umbilical, glicemia em jejum, colesterol total (Ct), colesterol das HDL (CHDL), triglicéridos (Tg), colesterol LDL (CLDL) e as razões entre fracções lipídicas Ct/CHDL, Tg/CHDL e Tg/Hdl, bem como Índice de Massa Corporal. Foi realizada análise descritiva e inferencial para perceber quais as variáveis que estavam associadas ao futuro diagnóstico de DM2.

Resultados: Foram estudados 61 diabéticos e 61 controlos. Os dois períodos de pesquisa corresponderam aos anos de 2000 e 2003. A glicemia em jejum na avaliação de 2003 tem um valor médio de 113,8 mg/dl; através de regressão logística binária o modelo constituído é explicado em 66,6% pela glicemia em jejum, estando a probabilidade de diagnóstico incrementada em 17% por cada mg/dl acima de tal valor. Verifica-se maior tendência para excesso de peso/obesidade nos diagnosticados diabéticos, com significado, estando, sem diferença estatística, o valor da colesterolemia HDL mais baixo nos diabéticos.

Conclusões: À luz desta explicação da história natural de diabetes espera-se que quando valores como estes são encontrados, as medidas preventivas possam evitar o futuro diagnóstico de DM2.

Abstract

Background: In preventive activities, it's important to understand what has happened in the past of those with recent type 2 diabetes (DM2) diagnostic in order to avoid new cases, sorting an indicator that could help reducing DM2 incidence.

Methods: A multicentric case-control study was performed in 2008, by consulting clinical files of those patient diagnosed with DM2 in 2007. Two sets of data were gathered representing two main time periods of analysis: around three and six years before 2007. The addressed variables were weight, height, umbilical circumference, fasting plasma glucose levels (FG), total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL-C), triglycerides, and also the calculated ones of LDL cholesterol (LDL-C), TC/HDL-C, LDL-C/HD-C, triglycerides /HDL-C and Body Mass Index. Descriptive and inferential analyses were made, in order to find out which variables were associated to future diagnosis of DM2.

Findings: A set of 61 DM2 patients was studied as well as their controls. The two periods of analysis correspond to year 2000 and 2003. FG in the second time of observation has a mean value of 113,8 mg/dl; through a Binary Logistics Regression the model is explained as an 17% chance of DM2 diagnostic in a three year period time, for every increasing unit above this mean.

Interpretation: In the light of this explanation of the natural history of DM2, it is hoped that when values of this kind are found, preventive measures must be put in practice to avoid DM2 diagnosis in the future.

I - INTRODUÇÃO

A diabetes, em particular a DM2, tem um importante papel na etiopatogénese de doenças metabólicas e cardiovasculares, ambas com marcado crescimento populacional, nas sociedades actuais ⁽¹⁾.

Muito é já conhecido acerca da fisiopatogénese da diabetes e do papel da gordura intra-abdominal na sua etiologia ⁽²⁾, da importância da diabetes nas doenças cardiovasculares e do seu manejo e tratamento ⁽³⁻⁶⁾. Igualmente os valores diagnósticos e de seguimento são cada vez mais estritos ^(1,3-5).

Há, mesmo assim, uma importante tarefa a realizar acerca da possibilidade de predição daqueles que podem vir a desenvolver diabetes num futuro próximo. Pode tal ser feito e conseguido com base em medidas antropométricas, metabólicas ou outras medidas invasivas? O excesso de peso/obesidade, medidos pelo índice de massa corporal ou pelo perímetro peri-umbilical, pode ser importante predictor ⁽¹⁾? A Insulinorresistência - medida pelo indicador surrogado tri-

Correspondência:

Luiz Miguel Santiago

Quinta de Voimarães, lote 12 - 5º D

3000-377 Coimbra

Tlm.: +351 966225773

E-mail: lmsantiago@netcabo.pt

glicéridos/colesterol das HDL – será um bom indicador ou devemos realizá-la apenas pelo método HOMA ⁽⁷⁾, para encontrarmos aqueles que mais possibilidades têm de vir a desenvolver diabetes?

Será o Índice Aterogénico (Colesterol Total/Colesterol HDL) um bom indicador? Será que a colesterolemia total, a colesterolemia HDL, a triglicéridemia e a glicemia em jejum são bons indicadores? Haverá hipótese de perceber qual o melhor calendário para realizar testes que permitam perceber um futuro diagnóstico de diabetes?

A DM2 é considerada um problema de Saúde Pública de extrema importância, sendo previsível que constitua uma das principais causas de morbidade e incapacidade total ou parcial no século XXI. Se for precocemente detectada e tratada, conseguimos reduzir a incidência de complicações e os custos em saúde. As estratégias de prevenção primária da diabetes visam a redução dos factores de risco conhecidos.

Pretende-se com este trabalho saber quais as medidas antropométricas e bioquímicas práticas no ambulatório de Medicina Geral e Familiar, para avaliação de risco de futura DM2, são mais vantajosas.

II - OBJECTIVO

Determinar o melhor indicador para o futuro diagnóstico de DM2 no ambulatório de Medicina Geral e Familiar.

III - MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de casos e controlos no ano de 2008. Foram consultados todos os processos digitais e em papel dos indivíduos com diagnóstico de diabetes em 2007, pelos médicos investigadores.

O grupo controlo foi constituído de acordo com a metodologia de encontro aleatório de indivíduos do mesmo sexo e idade, desde que com dados em processo, sem diagnóstico de diabetes e segundo uma aleatorização que teve em conta a listagem por número de processo familiar ascendente, segundo o sexo e a idade, para cada ficheiro. Caso não houvesse dados era pesquisado o processo seguinte. Foram pesquisados dados referentes a dois conjuntos no tempo, um há cerca de seis anos e outro de três anos antes do diagnóstico, sempre dos mesmos indivíduos.

Num ficheiro SPSS versão 11.0 foram criados campos para análise de dados individuais, idade e sexo e data de avaliação, ainda todas as variáveis em estudo: peso, altura, valores de glicemia em jejum, colesterol total, colesterol das HDL, triglicéridos e perímetro peri-umbilical. O colesterol das LDL foi calculado pela fórmula de *Friedwald*, tendo também sido calculadas as razões colesterol total/colesterol das HDL, triglicéridos/colesterol das HDL e colesterol das LDL/colesterol das HDL.

Foi utilizada estatística descritiva e inferencial, esta pelos testes de χ^2 , *Wilcoxon Sign Rank* e Regressão Binária Logística.

Quadro I - Descrição da amostra (casos e controlos) por sexo e idade.

Variável	Casos	Controlos	p
Sexo			
Masculino	35	35	0,570
Feminino	26	26	
Idade média geral	62,5±13,2	58,9±13,7	0,733
Idade média homem	62,7±13,5	58,2±12,7	0,162
Idade média mulher	62,3±13,0	59,7±15,2	0,515

Quadro II - Distribuição pelo ano de observação para ambos os pontos de observação.

Observação	Ano ±dp	Mediana	Moda
Primeira	2000±1,3	2000	2000
Segunda	2003±1,0	2004	2004

Quadro III - Dados não encontrados para cada variável em cada tempo e observação nos diabéticos e nos controlos.

Variável	Casos n (%)	Controlos n (%)
Colesterol tempo 1	5 (8,6)	8 (13,1)
Colesterol tempo 2	9 (15,5)	7 (11,5)
Colesterol HDL tempo 1	9 (15,5)	10 (16,4)
Colesterol HDL tempo 2	12 (20,7)	8 (13,1)
Colesterol LDL tempo 1	9 (15,5)	11 (18,0)
Colesterol LDL tempo 2	14 (24,1)	11 (18,0)
Triglicéridemia tempo 1	6 (10,3)	10 (16,4)
Triglicéridemia tempo 2	12 (20,7)	11 (18,0)
Índice de Massa Corporal tempo 1	36 (62,1)	39 (63,9)
Índice de Massa Corporal tempo 2	23 (39,7)	38 (62,3)
Peso tempo 1	34 (58,6)	36 (59,0)
Peso tempo 2	20 (34,5)	35 (57,4)
Perímetro peri-umbilical tempo 1	55 (94,8)	60 (98,4)
Perímetro peri-umbilical tempo 2	36 (62,1)	56 (91,8)
Glicemia em jejum tempo 1	3 (5,2)	13 (21,3)
Glicemia em jejum tempo 2	7 (12,1)	9 (14,8)
Razão triglicéridos/colesterol HDL tempo 1	10 (17,2)	11 (18,0)
Razão triglicéridos/colesterol HDL tempo 2	14 (24,1)	12 (19,7)
Razão colesterol total/colesterol das HDL tempo 1	9 (15,5)	10 (16,4)
Razão colesterol total/colesterol das HDL tempo 2	12 (20,7)	8 (13,1)
Razão colesterol das LDL/colesterol tempo 1	10 (17,2)	11 (18,0)
Razão colesterol das LDL/colesterol tempo 2	14 (24,1)	12 (19,7)

IV - RESULTADOS

Foram estudados registos de 61 diabéticos e de seus controlos. No Quadro I são mostrados a distribuição por sexos e a respectiva idade média. Pode verificar-se que na amostra estudada 57,4% dos diabéticos é do sexo masculino. A idade média tanto no geral como por sexos não assume diferença com significado estatístico apesar de a idade média ser mais baixa nos controlos. Pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* com valor de 0,834 e p de 2 caudas de 0,490 verificamos ser normal a distribuição da amostra pela idade.

Quadro IV - Variação dos valores médios entre ambos os tempos de avaliação entre diabéticos e seus controlos para as variáveis estudadas e seu significado estatístico.

Variável em tempo 1 e tempo 2	n	Média±dp	p (*)
Colesterol tempo 1	Casos	56 224,88±42,95	0,223
	Controles	53 226,64±48,27	
Colesterol tempo 2	Casos	51 224,75±41,35	0,436
	Controles	54 218,36±43,66	
Colesterol HDL tempo 1	Casos	52 50,04±11,62	0,328
	Controles	51 52,64±14,19	
Colesterol HDL tempo 2	Casos	47 48,70±13,33	0,920
	Controles	53 52,85±13,77	
Colesterol LDL tempo 1	Casos	52 138,53±38,78	0,031
	Controles	50 143,72±47,01	
Colesterol LDL tempo 2	Casos	45 130,49±32,61	0,002
	Controles	50 138,28±35,05	
Trigliceridemia tempo 1	Casos	55 179,55±131,94	-
	Controles	51 160,45±122,57	
Trigliceridemia tempo 2	Casos	48 200,27±139,60	-
	Controles	50 152,61±80,26	
Índice de Massa Corporal tempo 1	Casos	23 30,36±3,99	-
	Controles	22 26,93±4,35	
Índice de Massa Corporal tempo 2	Casos	36 30,33±4,13	-
	Controles	23 28,80±3,71	
Peso tempo 1	Casos	25 79,24±12,19	-
	Controles	25 69,58±12,43	
Peso tempo 2	Casos	39 79,63±12,56	-
	Controles	26 75,29±13,65	
Perímetro peri-umbilical tempo 1	Casos	3 95,67±5,86	-
	Controles	1 106,50,	
Perímetro peri-umbilical tempo 2	Casos	22 103,89±10,63	-
	Controles	5 107,50±6,75	
Glicemia em jejum tempo 1	Casos	58 108,81±16,73	0,171
	Controles	48 92,46±9,74	
Glicemia em jejum tempo 2	Casos	54 113,81±16,10	0,084
	Controles	52 90,79±12,41	
Razão triglicéridios/colesterol HDL tempo 1	Casos	51 3,99±3,66	0,404
	Controles	50 3,59±3,16	
Razão triglicéridios/colesterol HDL tempo 2	Casos	45 4,41±3,36	-
	Controles	49 3,16±2,25	
Razão colesterol total/colesterol das HDL tempo 1	Casos	52 4,73±1,43	-
	Controles	51 4,60±1,36	
Razão colesterol total/colesterol das HDL tempo 2	Casos	47 4,84±1,45	-
	Controles	53 4,32±1,15	
Razão colesterol das LDL/colesterol tempo 1	Casos	51 2,91±1,11	-
	Controles	50 2,92±1,10	
Razão colesterol das LDL/colesterol tempo 2	Casos	45 2,93±1,13	-
	Controles	49 2,73±0,88	

*Wilcoxon Sign Rank Test

O ano de observação para os dois tempos de colheita de variáveis, é mostrado no Quadro II em que se verifica que a primeira foi sobretudo em 2000 e a segunda em 2003.

Quanto à existência de dados em processo e mesmo com a metodologia seguida para selecção dos controles, verificamos, segundo o Quadro III a falta de muitos registos, em particular de perímetro peri-umbilical e peso. É de realçar o facto de as medidas antropométricas estarem menos em falta no segundo tempo de observação.

No Quadro IV apresentamos os valores médios para cada variável em ambos os tempos de observação verificando o significado estatístico entre ambos os tempos. Podemos observar que os valores são mais elevados para os diabéticos havendo diferença com significado para peso e índice de

Quadro V - Modelo sumário.

Passo	-2 log de verosimilhança	Quadrado do R de Cox e Snell	Quadrado do R de Nagelkerke
1	24,716	0,497	0,666

Quadro VI - Tabela de classificação, com valor de corte de 0,5.

Observado	Antecipado		Porcentagem Correta
	Diabetes Não	Diabetes Sim	
Diabetes Não	15	1	93,8
Diabetes Sim	3	17	85,0
Porcentagem global	-	-	88,9

Quadro VII - Valor de Exp (B) na equação da regressão.

Passo 1	B	S.E.	Wald	df	Significado	p
Glicemia em jejum tempo 2	0,156	0,052	9,110	1	0,003	1,169
Constante	-15,012	4,922	9,304	1	0,002	0,000

massa corporal. De realçar o valor de glicemia no tempo 2 que, com um valor médio de 113,81±6,1mg/dl. Deve também ser salientado que as razões calculadas têm crescimento positivo para os diabéticos e negativo para os controlos. Para esclarecimento de qual ou quais as variáveis mais associadas ao diagnóstico de diabetes aplicámos um modelo de Regressão Binária Logística tendo como variável dependente "Diabetes".

Todas as outras variáveis foram tidas como independentes mas o método acabou por escolher só a Glicose em Jejum em tempo 2. A Glicose em tempo 2 explica assim quase totalmente o modelo. As variáveis estão todas fortemente relacionadas e por isso todas explicam a mesma dimensão, sendo que a que explica melhor é a G₂, como se pode depreender dos Quadros V e VI.

Indicando o Quadro do R de Nagelkerke a proporção de variação da variável dependente explicada pelo modelo, neste caso em 66% dos casos, quando varia a Glicemia em jejum em tempo 2, varia a probabilidade de vir a ser feito o diagnóstico de diabetes. A Tabela de Classificação mostra que usando este modelo 90% dos casos foram correctamente classificados, mais precisamente 93,8% dos não diabéticos foram correctamente classificados e 85% dos diabéticos foram correctamente classificados.

Segundo o Quadro VII, o exp(B) da variável Glicemia em Jejum no tempo 2 é 1,169 quer dizer que o aumento de uma unidade no valor desta variável aumenta em 17% a probabilidade de vir a ter o diagnóstico de diabetes.

V - DISCUSSÃO

Neste estudo epidemiológico deve ser assumida a crítica ao tamanho da amostra, bem como ao facto de muitos processos não terem os necessários dados antropométricos, em particular quanto ao Perímetro Peri-umbilical.

Os médicos, em particular aqueles que trabalham em Medicina Geral e Familiar, fornecem serviços de rastreio e, por tal, têm a responsabilidade de ter em atenção do peso de criar peso ou medo de doença, em particular em indivíduos que consultam não julgando estarem doentes, devendo ser sempre pensados os riscos *versus* o benefício do diagnóstico, nem todas as medidas preventivas estando economicamente sustentadas⁽⁸⁾. Acresce, para os médicos que trabalham em Medicina Geral e Familiar no ambiente português, a pesada responsabilidade de deverem exercer a sua especialidade segundo orientações ao mesmo tempo organizacionais e éticas bem como de prática virada para os indivíduos, as suas famílias e a sociedade em que estão integrados⁽⁹⁾. Muitas pessoas que aceitam tais serviços de “prevenção”, não retiram de tal actividade qualquer benefício por serem verdadeiros negativos enquanto que os falsos positivos e os falsos negativos são prejudicados no processo⁽¹⁰⁾.

Com este estudo procurou-se encontrar o mais aceitável e fácil método para testar, com base num rastreio populacional, organizados ou oportunistas, para prevenir o futuro diagnóstico de diabetes. De facto é hoje mais ou menos facilmente aceitável pela população não médica a realização de punção venosa para realização de análises bioquímicas.

Os valores de diagnóstico para diabetes e pré-diabetes estão bem definidos, tal como o está o seu tratamento e vigilância, o seu prognóstico e complicações⁽¹¹⁻⁵⁾.

A diabetes, com uma prevalência estimada, para todos os grupos etários e a nível mundial de 2,8% em 2000 e de 4,4% em 2030 e um número de diagnosticados de 171 milhões para 366 milhões nos mesmos anos, tem para Portugal uma prevalência estimada em 9,8% em 2007^(11,12).

Dada a popularidade e aceitabilidade para a realização de glicose em jejum em sangue venoso, esta análise pode levar os médicos a assumir a probabilidade de 17% de uma possível diabetes a prazo de três anos por cada miligrama por decilitro acima de 113.

Tal achado desencadeará trabalho abrangente e incisivo a tais indivíduos através de medidas de estilo de vida pois agora o “caso” estará completamente capacitado do seu futuro.

Neste estudo todos os testes clínicos, nomeadamente os biológicos, apontam para uma sobrecarga de risco, com valores mais elevados de Colesterol Total, Colesterol LDL, glicose em jejum e peso naqueles que tiveram o diagnóstico de diabetes, o que está de acordo com a teoria lipocêntrica para a etiologia da diabetes⁽²⁾ e mais baixos de colesterol das HDL⁽¹³⁾. Tal valor mais baixo das HDL torna a relação Tg/HDL mais elevada nos casos, podendo significar uma maior insulinoresistência. Portanto, a medição de perímetro periumbilical, é importante tal como a medida da gordura intra-abdominal por meio da impedância. O Colesterol das HDL é também uma interessante medida pois o seu valor é inferior nos que vêm a ter diabetes, levando a mais elevados rácios com outras fracções lipídicas, mesmo a que pode medir surrogadamente a insulinoresistência como Apo B100/Apo A1 através da razão Tg /HDL, quando garantimos um jejum de 10 horas para a realização dos testes analíticos⁽¹⁴⁾.

No contexto particular de Medicina Geral e Familiar, este trabalho de pesquisa de sinais para a prevenção do aparecimento de novos casos de diabetes tipo 2, pode ser importante. É interessante notar que há uma evolução temporal de crescimento do risco como o Quadro III claramente mostra, com um aumento da gordura no organismo e uma redução do Colesterol das HDL. Uma recente publicação de evidência médica refere que no contexto de um futuro diagnóstico de diabetes, as pessoas com valores mais elevados que 90-94 mg/dl de glicemia em jejum tendem a ter um aumento de risco de 6% em relação aos que têm um valor de 85 mg/dl⁽¹⁵⁾. No entanto deve haver cuidado pois estes resultados provêm de populações americanas que podem ter comportamentos fisiológicos diferentes⁽¹⁶⁾.

Este estudo deve ser entendido no contexto de prevenção e de procura de explicação para o surgimento de um problema e não no de intenção de criar novas patologias e novos doentes⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

VI - CONCLUSÕES

Num estudo de casos e controlos no ambulatório de Medicina Geral e Familiar, verifica-se que há diferenças com significado no peso e índice de massa corporal entre os que vieram a desenvolver diabetes, sendo estes mais obesos. Não se verificam diferenças com significado nos valores de fracções lipídicas bem como nas razões calculadas. O modelo constituído é explicado, em 66,6%, pelo valor da glicemia em jejum que para cada valor superior a 113 mg/dl representa 17% de probabilidade de desenvolvimento de diabetes tipo dois a prazo de 3 anos. Estes resultados implicam actividade cada vez mais intensa junto daqueles que têm maior risco de desenvolvimento de diabetes, em particular os obesos e hiperglicémicos.

Investigadores:

Teresa Pascoal¹, Pedro Gomes², Gorete Fonseca³, Ricardo Gabriel⁴, Ângela Neves⁵, António Vidinha⁵, Nádia Moreira¹, Mónica Duarte⁶, Ana Sofia Bento⁷, Vera Martins⁸.

1- Centro de Saúde Norton de Matos, Coimbra.

2- USF Condeixa-a-nova.

3- Centro de Saúde da Lousã.

4- USF Cruz de Celas, Coimbra.

5- Centro de Saúde de Montemor-o-velho.

6- Centro de Saúde de Buarcos.

7- USF S. Julião, Figueira da Foz.

8- USF Briosa, Coimbra.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-diabetes-ES.pdf> (acedido em 22 de Abril de 2009).
2. Unger RH. Reinventing Type 2 Diabetes: Pathogenesis, Treatment and Prevention. JAMA. 2008; 299(10):1185-1187.
3. <http://www.diabetes.org/diabetes-heart-disease-stroke.jsp> (acedido em 22 de Abril de 2009).
4. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guide->

- lines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention-ES.pdfScore (acedido em 22 de Abril de 2009).
5. http://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf (acedido em 22 de Abril de 2009).
 6. <http://ebm.bmj.com/cgi/reprint/13/6/173> (acedido em 22 de Abril de 2009).
 7. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. HOMA (homeostasis model assessment) index in clinical practice: a review. *J Bras Patol Med Lab.* 2005; 41(4): 237243).
 8. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Thomas MS, Flottesch J, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities Among Effective Clinical Preventive Services. *Am J Prev Med.* 2006; 31(1):52-61).
 9. <http://www.euract.org/pdf/European%20definition%202005.pdf>. (acedido em 22 de Abril de 2009).
 10. <http://ebm.bmj.com/cgi/reprint/9/6/189?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=diabetes%2C+preventive+medicine&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>, (accessed 1/12/2008).
 11. Wild S, MB Bchir, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004; 27:1047-1053.
 12. Bogalho P É possível prevenir a diabetes tipo 2? *Rev-Port-Endocrinol-Diab-Metabol.* 2008; 3(1): 78.
 13. (Gordon T, Castelli WP, Hjortland Mc e tal High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977; 62:707.
 14. Yussuf S, Hawken S, Ounpuu S e tal. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-52.
 15. doi:10.1136/ebm.13.6.186 (acedido em 22 de Abril de 2009).
 16. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med.* 2008. 121: 519-24.
 17. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ.* 2002; 324 (7342): 886-90.
 18. Jamouille, M. Quaternary prevention: prevention as you never heard before (definitions for the four prevention fields as quoted in the WONCA international dictionary for general/family practice): <http://www.ulb.ac.be/esp/mfsp/quat-en.html>.
 19. Carneiro AV. Tipos de estudos clínicos. I. Estudos Caso-Controllo. *Rev Port Cardiol.* 2005; 24 (7-8): 1017-1023.

