

Associação estresse-diabetes *mellitus* tipo II*

Stress-diabetes mellitus type II association

Maridalva de Souza Penteadó¹, Tania Cristina de Oliveira²

*Recebido da Universidade Estadual de Santa Cruz como parte do projeto "Um olhar antropológico sobre a relação profissional de saúde usuário do Sistema Único de Saúde (SUS): A diabetes e seu tratamento"

• Financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq, como Bolsa de Desenvolvimento Científico Regional 309829/2003-8.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Diversos estudos evidenciam a importância do estresse na gênese e na progressão de doenças. Dentre estas, o diabetes *mellitus* tipo II (DMII) se reveste de especial importância, pois se estima que aproximadamente 11% da população acima de 40 anos seja portadora dessa doença. O objetivo deste estudo foi resumir os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos desta associação, presentes na literatura nacional e internacional sobre o assunto, no período entre 1996 e 2006.

CONTEÚDO: Pesquisou-se nas bases de dados bibliográficos (MedLine e LILACS), utilizando-se as palavras-chave: estresse e diabetes *mellitus* tipo II, foram consultados 53 artigos sobre o assunto.

CONCLUSÃO: O estudo tornou evidente a importância do estresse como fator associado à possibilidade de descompensação dos pacientes portadores de DMII e a necessidade de incorporação de medidas que incluam o controle de estresse ao tratamento preconizado para esta doença, com a finalidade de melhorar os níveis glicêmicos e prevenir o aparecimento de complicações.

Descritores: Diabetes *mellitus* tipo II, Estresse.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Many studies have focused the role of stress as a causal relationship for chronic diseases decompensation. Among that, diabetes mellitus type II is one of the most important, affecting 11% of Brazilian population over 40 years. The aim of this study is to review the literature for epidemiological and psychopatho-

logic aspects of stress and DMII relationship, published from 1996 to 2006.

CONTENTS: Using a database systematic medical literature review in MEDLINE and LILACS, with the search terms diabetes mellitus type II, stress, 53 articles were obtained and consulted.

CONCLUSION: This review emphasize stress as a well-established risk factor to diabetes mellitus type II metabolic decompensation and the need to target DMII resources to reduce stress in this patients.

Keywords: Diabetes mellitus type II, Stress.

INTRODUÇÃO

Diversos estudos, realizados nas últimas décadas, evidenciaram o envolvimento de todo o organismo nas reações ao estresse, que pode causar ou piorar um grande número de doenças, cuja fisiopatologia envolva o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)¹, incluindo asma², doenças alérgicas³, doenças coronarianas⁴⁻⁶, autoimunes^{7,8}, infecções^{9,10}, úlcera péptica¹¹⁻²⁰, cefaléias², acne^{21,22}, câncer (www.bbc.co.uk²³, Reiche, Nunes, Morimoto²⁴), impotência e frigidez sexual^{25,26}, doenças músculoesqueléticas²⁷, doenças dermatológicas^{28,29} e diabetes^{30,31}, entre outras. Entre estas, o diabetes *mellitus* tipo II (DMII) é uma das mais importantes, por sua alta prevalência, tanto no Brasil como no mundo, aliada a altas taxas de morbimortalidade, não só pela doença como também por suas complicações.

O objetivo deste estudo foi rever os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos da associação entre estresse e DMII. O estudo não teve como proposta discutir as medidas farmacológicas para o tratamento desta doença, uma vez que elas podem ser facilmente encontradas na literatura nacional e internacional sobre o assunto.

Utilizou-se como método a pesquisa nas bases de dados bibliográficos de estudos em seres humanos (MedLine e LILACS) no período de 1996 a 2006, usando como descritores as seguintes palavras-chave: estresse e diabetes *mellitus* tipo II. Foram encontradas 97 referências sobre o assunto no período analisado, sendo obtidos e consultados 53 artigos.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com Selye³², o estresse é o resultado do estilo de vida do homem moderno ocidental, embora os efeitos da globalização já reflitam estes efeitos nas populações não

1. Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA.

2. Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté.

Apresentado em 04 de setembro de 2008

Aceito para publicação em 17 de novembro de 2008

Endereço para correspondência:

Prof. Dra. Tania Cristina de Oliveira

Travessa Quintino Bocaiúva, 8 – Centro

12010-650 Taubaté, SP.

Fone: (12) 3625-4271

E-mail: taniaunitau@gmail.com

ocidentais. A incidência de estresse na população em geral tem aumentado na proporção de 1% ao ano, e em algumas profissões, tais como executivos, pode afetar até 60% de todos os indivíduos. Este fato, por si só, poderia tornar o estresse a “doença do século”, ou talvez a “doença do terceiro milênio”.

Não se tem idéia acerca da prevalência do estresse no Brasil e das taxas de morbimortalidade a ele associadas. Entretanto, a transição epidemiológica, com diminuição, sem extinção, das doenças infecto-contagiosas e o aumento das crônicas-degenerativas, associada à modernização da vida da maioria dos brasileiros, pode ser um indício de que o estresse esteja bastante presente, uma vez que muitas das doenças associadas a ele estão entre estas. O DMII é uma delas. Sua importância crescente é evidente em nosso país; onde se estima que existam 5 milhões de diabéticos, metade dos quais desconhece este diagnóstico. Destes, 90% são do tipo II ou não dependentes de insulina³³.

Estudo multicêntrico brasileiro, em nove capitais, mostrou que a prevalência do diabetes e da tolerância diminuída à glicose na população urbana entre 30 e 69 anos de idade, era de 7,6% e 7,8%, respectivamente, em 1988. Neste estudo, os casos de diabetes previamente diagnosticados corresponderam a 54% dos casos identificados, ou seja, 46% dos casos existentes desconheciam o diagnóstico, indicando que as estatísticas disponíveis podem estar levando em consideração apenas a ponta do *iceberg*, em relação a esta doença³⁴.

Dados do Ministério da Saúde relativos às internações por diabetes *mellitus* (incluindo o diabetes insulino-dependente) confirmam a prevalência citada, onde esta doença aparece como causa de 8% a 10% das internações em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), entre 1996 e 2006. No que diz respeito à mortalidade, a mesma fonte mostrou que a mortalidade proporcional por esta doença representou 73% das mortes por doenças endócrinas e alterações metabólicas e nutricionais e subiu de 2,98% para 4% das mortes por todas as causas (incluindo os óbitos sem causa definida) no mesmo período, em todas as faixas etárias^{35,36}.

FISIOPATOLOGIA DO ESTRESSE

Alguns autores³⁷⁻⁴⁰ empregam o termo estresse com significado de situação, reação aguda e reação em longo prazo.

Nas situações estressantes, os estímulos do meio ambiente podem causar estresse, quando adotam características adversas e/ou punitivas. Esses estímulos, para se tornarem estressantes, dependem ainda da sua intensidade, frequência e qualidade (ruído, frio, calor, cafeína, nicotina, álcool, etc., exagerados), podendo ser até mesmo subliminares.

Em situações agudas de estresse, os estímulos provocam as reações orgânicas descritas a seguir:

- A percepção de um perigo iminente, ou evento traumático é feito pelo córtex cerebral que interpreta e avalia sua importância. Uma vez que a importância do estímulo é determinada, há a ativação do eixo HPA, aumentando a secreção de mineralocorticóides (adrenalina e noradrenalina) pela medula adrenal. Tal ativação leva à dilatação pupilar, palidez cutânea, taquicardia, aumento da contratilidade

do músculo cardíaco, aumento da frequência respiratória, piloereção, sudorese e paralisia do trânsito gastrointestinal, (síndrome de Cannon ou reação de luta ou fuga);

- Simultaneamente, o hipotálamo ativa a pituitária, para a produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que ativará a secreção, pela zona fasciculada do córtex adrenal, de cortisol e aldosterona. Estes hormônios ativam o sistema renina-angiotensina, alteram a síntese proteica, aumentam o metabolismo através do aumento da glicemia, inibição da utilização periférica da glicose e estímulo da glicogenólise (por aumento do glucagon e da lipólise e glicogenólise muscular). Há também aumento da reabsorção óssea, redução da produção de anticorpos e aumento da ação anti-inflamatória, produzindo um estado “cushingoide” no organismo.

Estudos recentes indicam que este estado favorece a sobrecarga do sistema cardiovascular, com lesão endotelial (por indução da adesão de moléculas às células endoteliais), ativando uma resposta inflamatória aguda caracterizada por ativação de macrófagos, produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios, como proteínas de fase aguda e mastócitos. O estresse também produz um perfil lipídico aterosclerótico específico, com oxidação dos lipídios, que se tornando crônico gera um estado de hiper-coagulabilidade, resultando em trombose arterial e doenças cardiovasculares. Estas respostas são normais em qualquer situação de perigo, porém limitadas. Quando a ativação do eixo HPA é continuamente repetida ao longo de um curto período, ou se torna crônica, leva a mudanças patológicas provocadas por um contínuo estado de elevação hormonal.

É o que ocorre na reação crônica de estresse, em que se podem distinguir três fases:

- **Estágio de Alarme**, caracterizado pelos eventos da reação aguda ao estresse, sendo reagudizado a cada novo episódio estressante, somado ao estresse inicial;

- **Estágio de Resistência**, quando se encontra aumentada a disposição a novas excitações gerais e se desenvolvem os mecanismos adaptativos ao estresse. As várias reações de alarme são alcançadas com maior facilidade e tem sua intensidade aumentada, com efeitos que duram por mais tempo. Esta é a fase onde os primeiros sintomas mentais, físicos e emocionais das conseqüências do estresse começam a aparecer. Sintomas inespecíficos como perda de concentração, instabilidade emocional ou depressão, palpitações, suores frios, dores musculares e cefaléia são percebidas e relatadas, mas tanto médicos quanto pacientes não relacionam estes sintomas ao estresse e a síndrome pode prosseguir à última e mais prejudicial das etapas da reação crônica;

- **Fase de Esgotamento**, ou exaustão, onde o estresse, finalmente, consegue quebrar todas as resistências orgânicas e psíquicas. Nesta fase, em que predominam a apatia e a sensação de desamparo, dificilmente se podem apagar os efeitos do estresse prolongado, pois as doenças descritas estão cristalizadas.

FISIOPATOLOGIA DO DIABETES

Até o final da década de 1970, a fisiopatologia do DMII se baseava principalmente na comprovação da redução da

atividade das células beta das ilhotas de Langherhans. À obesidade era atribuído “algum papel” no desenvolvimento do diabetes clínico, parecendo “estar associada” à redução do número de receptores de insulina nas células alvo em todo o organismo⁴¹.

A partir de 1980, a publicação de estudos sobre a associação entre obesidade, diabetes e resistência periférica à insulina mudou radicalmente esta visão. Enquanto no início da década, se investigavam três categorias possíveis para tais eventos (secreção de produtos anormais pelas células beta, antagonistas circulantes da insulina e defeitos da ação da insulina em células alvo)⁴², a evolução das pesquisas ao longo da década de 1990 mostrou que, com poucas exceções, o DMII é causado principalmente por dois defeitos aparentemente distintos: bloqueio da ação da insulina em nível periférico (músculo esquelético, tecido adiposo e fígado) e diminuição da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, resultando em aumento dos níveis glicêmicos de jejum. Após cinco a 10 anos de evolução, há hipoinsulinemia absoluta, com necessidade de tratamento insulínico constante^{43,44}.

A coexistência de obesidade acentua a gravidade da resistência à insulina, particularmente no que diz respeito à obesidade intra-abdominal. Alguns estudos demonstram que os adipócitos abdominais teriam uma taxa de lipólise maior e seriam mais resistentes à ação da insulina que os adipócitos originados de depósitos periféricos⁴⁵.

Diante do exposto, é importante considerar o DMII não só do ponto de vista da presença de hiperglicemia, mas também como parte da síndrome plurimetabólica (diabetes, obesidade, hiperlipidemia, doença aterosclerótica e hipertensão arterial) e associado à outros fatores como sedentarismo, hábitos alimentares inadequados e envelhecimento precoce⁴⁶.

LESÃO EM DOBRO: A COMORBIDADE ESTRESSE-DIABETES MELLITUSTIPO II

O primeiro estudo publicado sobre a comorbidade estresse e diabetes foi publicado em 1952, por Hinkle e Wolf⁴⁷.

Ao longo da década de 1980, investigava-se o estresse como causa do DMII⁴⁸. Surwit e Feinglos⁴⁹ relacionavam o estresse ao aumento da sensibilidade tissular à estimulação α -adrenérgica, (com ativação do sistema nervoso autônomo e redução do metabolismo de glicose e da secreção de insulina)^{50,51}. Sustentavam o aumento de depósitos de gordura visceral como indutor do DMII, enquanto Robertson e col.⁴⁸ pesquisavam o estresse gerando hiperglicemia, estimulando *per se* a redução na secreção de insulina e acentuando a hiperglicemia inicial (glicotoxicidade)^{52,53}.

Desde então, as pesquisas sobre o assunto voltaram-se para o estudo das relações entre marcadores de inflamação, estresse e desenvolvimento da resistência à insulina⁵⁴⁻⁶⁰ e demonstraram que repetidos episódios de estresse agudo ou crônico poderiam induzir o aparecimento de resistência insulínica, DMII e síndrome plurimetabólica, através da contínua ativação da resposta inflamatória da fase aguda, com elevação de citocinas, interleucina-6, fator de necrose

tumoral, entre outros.

Atualmente se considera que o elo entre o estresse, o DMII e a síndrome plurimetabólica é a ativação continuada do eixo HPA, com hipersecreção de cortisol, entre outros hormônios, no estresse crônico⁶¹⁻⁶³. A desorganização do eixo HPA no DMII parece envolver interações complexas entre a sensibilidade alterada à resposta hormonal e fatores como hipoinsulinemia, hiperglicemia e/ou hipoleptinemia, estimulando o eixo HPA. Esta hiperativação está também associada com aumento do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo e o receptor mineralocorticóide do hipocampo. Embora a insulina induza os níveis de ACTH e corticosterona a permanecerem dentro dos padrões de normalidade, a secreção do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo e o receptor mineralocorticóide do hipocampo permanecem elevados, provavelmente através da supressão mediada pelo cortisol, favorecendo a mobilização de reservas de glicose e a diminuição da sensibilidade dos adipócitos à ação da insulina^{64,65}.

Estudos realizados entre os índios Pima⁶⁶ mostraram aumento na resposta glicêmica ao estresse e na incidência de DMII nestes, comparada à população em geral, sugerindo a possibilidade de maior susceptibilidade aos estímulos estressores (geneticamente determinada?). Peyrot, McMurry e Kruger⁶⁷ referiram que em pessoas com maior auto-controle, o controle glicêmico seria mais fácil, enquanto Lane, McCaskill e William⁶⁸ referiram caráter ansioso com ausência de consciência do eu e depressão, associados com variações no controle glicêmico em pacientes com DMII. Lustmann, Frank e McGill⁶⁹ encontraram características como temperamento explosivo e depressão associados a um difícil controle glicêmico. Aikens, Kiolbasa e Sobel⁷⁰ encontraram melhores resultados em pacientes menos responsivos ao estresse e à ansiedade. Trief e col.⁷¹ encontraram pior controle glicêmico em pacientes com depressão. Tais dados podem indicar que, embora a ligação entre estresse, o DMII e a síndrome plurimetabólica esteja bem estabelecida, os seus resultados podem afetar os indivíduos de maneira diversa.

No que diz respeito ao estresse social, infelizmente há poucos estudos sobre suas conseqüências sobre o controle glicêmico de pacientes com DMII. Roglic e Metelko⁷² em três estudos realizados sobre o impacto da guerra da Croácia sobre os níveis de cortisol, controle metabólico e glicêmico em pacientes com DMII, não encontraram reflexos nos pacientes acompanhados, provavelmente por diferenças individuais na resposta ao estresse, embora seu estudo tenha sido realizado por apenas três meses após o início dos conflitos. Inui e col.⁷³, por outro lado, encontraram piora dos níveis glicêmicos em pacientes diabéticos após o terremoto em Kobe, ocorrido em janeiro de 1995.

Recentemente algumas pesquisas têm sido realizadas tendo como foco o tratamento do diabetes como um fator de estresse, o que em face do exposto é de fundamental importância para o controle da doença. Entre os fatores estudados figuram o medo das complicações, limitações na vida profissional, estigmatização e discriminação pela doença, necessidade de modificações do estilo de vida⁷⁴, falta de co-

nhocimento do planejamento dietético e do plano de tratamento e sensação de frustração diante da falta de controle glicêmico e da progressão da doença, apesar da adesão ao tratamento⁷⁵. Entre as estratégias para a prevenção da geração de estresse no tratamento nos pacientes DMII foi considerado de extrema importância o suporte dos serviços de saúde, com esclarecimento sobre a progressão da doença⁷⁶, a contínua manutenção de uma atitude positiva durante o tratamento, o cuidado por pessoas que encorajem o paciente a manter a adesão⁷⁵, assim como o suporte social e medidas que visem o estímulo ao equilíbrio emocional nestes pacientes⁷⁷.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, ficou evidente a importância do estresse como fator associado à possibilidade de descompensação dos pacientes portadores de DMII e a necessidade de medidas que incluam o controle de estresse ao tratamento preconizado para esta doença, com a finalidade de melhorar os níveis glicêmicos e prevenir o aparecimento de complicações.

Cabe ressaltar as dificuldades para a incorporação da mudança de hábitos em pacientes portadores de doenças crônicas, como hipertensão e diabetes, pois alguns estudos evidenciam que fatores como a informação, o nível de escolaridade e o acesso a bens e serviços não são suficientes para a motivação e manutenção de mudança de atitudes, em relação à saúde, havendo necessidade de estratégias que incluam o compartilhamento de experiências e modos de vivenciar o adoecimento, motivando os indivíduos de forma mais eficaz⁷⁸.

Quando o modelo de atenção à saúde puder considerar aspectos ligados aos universos simbólicos de representação das doenças para os indivíduos, juntamente com as referências dadas pelo coletivo, haverá maior facilidade de obtenção de resultados positivos, não só no tratamento da associação DMII e estresse, como também de outras doenças de grande magnitude em nosso país.

REFERÊNCIAS

1. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*, 2002;53:865-871.
2. Wright RJ. Alternative modalities for asthma that reduce stress and modify mood states: evidence for underlying psychobiologic mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004;93:(2Suppl1):S18-S23.
3. Marshall GD. Internal and external environmental influences in allergic diseases. *J Am Osteopath Assoc*, 2004;104:(5Suppl5):S1-S6.
4. Pickering TG. Lifestyle modification and blood pressure control: is the glass half full or half empty? *JAMA*, 2003;289:2131-2132.
5. Ketola E, Sipila R, Makela M. Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors. *Ann Med*, 2000;32:239-251.
6. Okazaki T, Himeno E, Nanri H, et al. Effects of a community-based lifestyle-modification program on cardiovascular risk factors in middle-aged women. *Hypertens Res*, 2001;24:647-653.
7. Wilder RL. Neuroimmunoendocrinology of the rheumatic diseases: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci*, 2002;966:13-19.
8. Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with immune system. *Ann N Y Acad Sci*, 1999;876:102-118.
9. Glaser R, Rabin B, Chesney M, et al. Stress-induced immunomodulation: implications for infectious diseases? *JAMA*, 1999;281:2268-2270.
10. Lerner BH. Can stress cause disease? Revisiting the tuberculosis research of Thomas Holmes, 1949-1961. *Ann Intern Med*, 1996;124:673-680.
11. Kemeny ME, Gruenewald TL. Psychoneuroimmunology update. *Semin Gastrointest Dis*, 1999;10:20-29.
12. Wachirawat W, Hanucharunkul S, Suriyawongpaisal P. Stress, but not *Helicobacter pylori*, is associated with peptic ulcer disease in a Thai population. *J Med Assoc Thai*, 2003;86:672-685.
13. Matsushima Y, Aoyama N, Fukuda H. Gastric ulcer formation after the Hanshin-Awaji earthquake: a case study of *Helicobacter pylori* infection and stress-induced gastric ulcers. *Helicobacter*, 1999;4:94-99.
14. Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Rev*, 2003;12:34-43.
15. Levenstein S. Bellyaching in these pages: upper gastrointestinal disorders in Psychosomatic medicine. *Psychosom Med*, 2002;64:767-772.
16. Levenstein S. Peptic ulcer at the end of the 20th century: biological and psychological risk factors. *Can J Gastroenterol*, 1999;13:753-759.
17. Csaszar G, Juhasz E. Study of two psychosomatic disorders of the gastrointestinal system (ulcer, colitis) using the Frustration Test. *Z Psychosom Med Psychoanal*, 1979;25:169-182.
18. Glickman JN, Antonioli DA. Gastritis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2001;11: 717-740.
19. Overmier JB, Murison R. Anxiety and helplessness in the face of stress predisposes, precipitates, and sustains gastric ulceration. *Behav Brain Res*, 2000;110:161-174.
20. Fragoso YD, Carvalho R, Ferrero F, Lourenço DM, Paulino E R. Crying as a precipitating factor for migraine and tension-type headache. *Sao Paulo Med J*, 2003;121:31-33.
21. Baldwin HE. The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis*, 2002;70:133-139.
22. Mulder MM, Sigurdsson V, van Zuuren EJ et al. Psychosocial impact of acne vulgaris, evaluation of the relation between a change in clinical acne severity and psychosocial state. *Dermatology*, 2001;203:124-130.
23. Estresse dobra risco de câncer de mama. BBC Brasil. (acessado em 24/09/2003). http://www.bbc.co.uk/portuguese/ciencia/story/2003/09/printable/030924_breast.

- shtml.
24. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*, 2004;5:617-625.
 25. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am*, 2001;28:269-278.
 26. Hartmann U, Heiser K, Ruffer-Hesse C, et al. Female sexual disorders: subtypes, classification, personality factors and new directions for treatment. *World J Urol*, 2002;20:79-88.
 27. Mantegazza R, Bernasconi P, Confalonieri P, et al. Inflammatory myopathies and systemic disorders: a review of immunopathogenetic mechanisms and clinical features. *J Neurol*, 1997;244: 277-287.
 28. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol*, 2004;146:1-12.
 29. Kimyai-Asadi A, Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cutan Med Surg*, 2001;5:140-145.
 30. Rock M. Sweet blood and social suffering; rethinking cause-effect relationships in diabetes, distress, and duress. *Med Anthropol*, 2003;22:131-174.
 31. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1925-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998;21:1414-1431.
 32. Selye H. *Stress in Health and disease*. Sydney, Butterworth 1976.
 33. Chacra AR, Dib AS. Diabetes Mellitus. In: Prado FC, Ramos J, Velle JR. *Atualização Terapêutica*. 20ª Ed, São Paulo. Artes Médicas, 2001.
 34. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care*, 1992;15:1509-1516.
 35. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informação do SUS, Morbidade hospitalar do SUS por local de internação. Acessado em 30/10/2004. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>.
 36. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informação do SU. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>. Acessado em 30/10/2004.
 37. Selye H. *Stress* Montreal Editora Acta, 1951
 38. Huber JKM. *Stress y Conflictos: Método de Superación*. Madri. Paraninfo, 1980.
 39. Masci CB. Stress no trabalho, um desafio à medicina moderna. *Rev Bras Med*, 1981;5:200-207.
 40. Tennant C, Langeluddecke P, Byrne D. The concept of stress. *Aust N Z Psychiatry*, 1985;19:113-118.
 41. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10ª Ed, Rio de Janeiro, Elsevier 2004. Capítulo 78. Pg 753-764.
 42. Olefsky JM, Kolterman OG. Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (type II) diabetes. *Am J Med*, 1981;70:151-168.
 43. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 1990;113:909-915.
 44. Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E, et al. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited. Metabolic studies on offspring of diabetics probands. *J Clin Invest*, 1998;101:86-96.
 45. Sherwin RS. Diabetes Mellitus. In: Bennet JC, Plum F. 20ª Ed, *Cecil Textbook of Medicine*, Saunders Philadelphia, 1996.
 46. Surwit RS, Schneider MS, Fleinglos MN. Stress and diabetes mellitus *Diabetes Care*, 1992;15:1413-1422.
 47. Hinkle LE Jr, Wolf S. Importance of life stress in course and management of diabetes mellitus. *J Am Med Assoc*, 1952;148:513-520.
 48. Robertson RP, Halter JB, Porte D Jr. A role for alpha-adrenergic receptors in abnormal insulin secretion in diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1976;57:791-795.
 49. Surwit RS, Feinglos MN. Stress and autonomic nervous system in type 2 diabetes. A hypothesis. *Diabetes Care*, 1988;11:83-85.
 50. Björntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychological factors and cardiovascular disease? *J Intern Med*, 1991;230:195-201.
 51. Björntorp P. Psychological Factors and Fat Distribution. In: Ailhaud Gguy-Grand B, Lafontan M, Ricquier D. *Obesity in Europe 1991*. London: John Libbey, 1992;377-387.
 52. Lealy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care*, 1990;13: 992-1010.
 53. Wales JK. Does psychological stress cause diabetes? *Diabet Med*, 1995;12:109-112.
 54. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 2002;90:27G-33G.
 55. Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets*, 2003;4:487-492.
 56. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*, 2004;25:4-7.
 57. Sivitz WI. Understanding insulin resistance. What are the clinical implications? *Postgrad Med*, 2004;116:41-48.
 58. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for arteriosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun*, 2003;17:350-364.
 59. Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 2002;16:622-653.
 60. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res*, 2002;52:1-23.
 61. Chan O, Inouye K, Riddell MC, et al. Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Minerva Endocrinol*, 2003;28:87-102.

62. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 2005;30:1-10.
63. Rosmond R. Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to Type 2 diabetes? *Med Sci Monit*, 2003;9:RA35-RA39.
64. Ferrannini E Camastra S. Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur J Clin Invest*, 1998;28:(Suppl2):3-7.
65. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev*, 1998;19:477-490.
66. Esposito-Del-Puente A, Lillioja S, Bogardus C, et al. Glycemic response to stress is altered in euglycemic Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1994;18:766-770.
67. Peyrot M, McMurry JF Jr, Kruger DF. A biopsychosocial model of glycemic control in diabetes: stress, coping and regimen adherence. *J Health Soc Behav*, 1999;40:141-158.
68. Lane JD, McCaskill CC, Williams PG, et al. Personality correlates of glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000;23:1321-1325.
69. Lustman PJ, Frank BL, McGill JB. Relationship of personality characteristics to glucose regulation in adults with diabetes. *Psychosom Med*, 1991;53:305-312.
70. Aikens JE, Kiolbasa TA, Sobel R. Psychological predictors of glycemic change with relaxation training in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Psychoter Psychosom*, 1997;66:302-306.
71. Trief PM, Ouimette P, Wade M, et al. Post-traumatic stress disorder and diabetes: co-morbidity and outcomes in a male veterans sample. *J Behav Med*, 2006;29:411-418.
72. Roglic G, Metelko Z. Effect of war on glycemic control in type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 1993;16:806-808.
73. Inui A, Kitaoka H, Majima M, et al. Effect of the Kobe earthquake on stress and glycemic control in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 1998;158:274-278.
74. Lee S, Chiu A, Tsang A, et al. Treatment-related stresses and anxiety-depressive symptoms among Chinese outpatients with type 2 diabetes mellitus in Hong Kong. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006;74:282-288.
75. Nagelkerk J, Reick K, Meengs L. Perceived barriers and effective strategies to diabetes self-management. *J Adv Nurs*, 2006;54:151-158.
76. Spencer MS, Kieffer EC, Sinco BR, et al. Diabetes-specific emotional distress among African Americans and Hispanics with type 2 diabetes. *J Health Care Poor Underserved*, 2006;17:(Suppl2):88-105.
77. Nakahara R, Yoshiuchi K, Kumano H, et al. Prospective study on influence of psychosocial factors on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *Psychosomatics*. 2006;47:240-246.
78. Chor D. Public health and behavior modification: a contemporary issue. *Cad Saude Publica*, 1999;15:423-425.