

# Ciência Atual

Revista Científica  
Multidisciplinar das  
Faculdades São José

2015

Volume 6 | Nº2



FACULDADES  
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

## Raquel Guimarães Coelho

Pós-doutora em Fisiologia (IBCCF-UFRJ), Doutora e Mestre em Química Biológica, (IbqM-UFRJ), Docente da Faculdade São José.

## Marluci da Silva Furtado

Licenciada em Ciências Biológicas e Especialista em Ciências Biológicas (IbqM/UFRJ)

## RESUMO

O câncer de mama feminino é a neoplasia mais incidente no mundo e a segunda causa de mortes por câncer. No Brasil, a maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados, com um alto número de mastectomias. A presença de doenças pré-existentes vem ganhando força como um fator de risco importante. O diabetes mellitus tipo II é caracterizado por uma desordem metabólica com alterações no metabolismo glicolítico que atinge mais de 170 milhões de pessoas no mundo. O número de pessoas apresentando sintomas dessa doença vem aumentando paralelamente a novos casos de câncer de mama. Dessa forma, nosso propósito foi avaliar o perfil das pacientes diagnosticadas com câncer de mama em tratamento no Hospital Universitário, frente a doenças metabólicas pré-existentes. A pesquisa foi constituída de coleta de dados através de um questionário e análise dos prontuários de pacientes em tratamento no período de janeiro de 2007 a fevereiro de 2013, totalizando 203 pacientes. Os dados mostram que 81,8% das pacientes possuíam tumores malignos, a maioria carcinomas invasivos. Outra característica importante foi o número de pacientes com idades inferiores a 50 anos (20,6%) e apresentavam tumores bastante agressivos. Considerando a associação a outras doenças pré-existentes, pouco mais de um terço da amostra apresentava algum tipo de alteração metabólica. Dentre as pacientes, com câncer e doenças metabólicas prévias, destacam-se alterações glicêmicas (15,6%), diabetes mellitus tipo II (47%). Esses dados sugerem que o diagnóstico de alterações no metabolismo glicolítico e lipídico de pacientes podem ser coadjuvantes na estratificação do risco aumentado para o câncer de mama, servindo como uma ferramenta na detecção prévia. Assim, a divulgação desses achados para a população e para os profissionais de saúde podem auxiliar na prevenção em estágios menos avançados, aumentando as chances de sucesso do tratamento.

**Palavras-Chave:** câncer de mama, diabetes mellitus tipo II, risco, prevenção.

## ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer worldwide and the second cause of cancer deaths. In Brazil, most cases are diagnosed in advanced stages, with a high number of mastectomies. The presence of pre-existing disease is a strong important risk factor. The type 2 diabetes mellitus is characterized by a metabolic disorder with changes in glycolytic metabolism that affects more than 170 million people worldwide. Numbers of people that show symptoms of this disease have been increased in parallel with new cases of breast cancer. Thus, our purpose was to evaluate the profile of patients diagnosed with breast cancer undergoing treatment at University Hospital, compared to pre-existing metabolic diseases. The survey consisted of collecting data through a questionnaire and analysis of records of 203 patients treated from January 2007 to February 2013. Data show that 81.8% of patients had malignant tumors, most invasive carcinomas. Other important feature was the number of younger patients, less than 50 years old (20.6%) which have aggressive tumors. Whereas the association of other pre-existing conditions, we observed that many women have some type of metabolic change. Among patients with cancer and metabolic diseases prior stand out glycemic changes (15,6%) and type 2 diabetes mellitus (47%). These data suggest that the diagnosis of changes in glycolytic metabolism of patients can be stratified in the auxiliaries of the increased risk for breast cancer, help as a tool in early detection. Thus, the dissemination of these findings to the public and health professionals can help prevent at less advanced stages, increasing the chances of successful treatment.

**Keywords:** breast cancer, type 2 diabetes mellitus, risk, prevention.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem ocorrido em todo o mundo, o aumento no número de patologias associadas a neoplasias. Essas doenças são alterações celulares que acarretam um crescimento exagerado de células, ou seja, proliferação celular anormal sem controle de forma autônoma em comparação com as células normais, persistindo mesmo após o término do estímulo que induziu a alteração inicial(1). Nesses casos as células formam uma massa tecidual diferenciada denominada de tumor.

A Organização Mundial da Saúde estima que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo, o que o torna o câncer mais comum entre as mulheres(2). O Brasil hoje classifica-se entre os países com a maior taxa de incidência de câncer em todo o mundo, sendo o câncer de mama a neoplasia mais incidente (exceto os tumores de pele não melanoma) na população feminina(3). Foram registrados mais de 59 mil novos casos em 2014 com um risco estimado de 71 casos a cada 100 mil mulheres(3). Além disso, o câncer de mama constitui-se na primeira causa de morte, por câncer, entre as mulheres(2,3). A incidência do câncer cresce juntamente com o número de anos vividos por uma população e no Brasil o câncer de mama vem mostrando incidência e mortalidade ascendentes desde a década de 1960(2-4). Mudanças no estilo de vida, aumento da sobrevivência da população, retardo da primeira gravidez, redução do número de filhos, uso da tecnologia e/ou ações de caráter educativo possibilitando o diagnóstico precoce colaboram para essa situação(5).

A presença de doenças pré-existentes vem ganhando força como um dos fatores de risco mais importantes. Alguns estudos apresentam correlações entre algumas patologias e risco aumentado de câncer(6-9). Por mais de 50 anos, os clínicos relataram a ocorrência de pacientes concomitante com diabetes e câncer. Joslin et al. (9) sugeriram a existência de uma relação entre diabetes e câncer. Porém, a evidência e uma relação positiva continuava inconclusiva(9). Posteriormente, em 1960, uma associação entre as duas doenças foi identificada em estudo de base populacional(10). E a possível relação entre diabetes mellitus e câncer tem sido discutida(10-14). Outros estudos de base populacionais(15-17) constataram a associação entre diabetes mellitus e câncer de mama.

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina(18). O diabetes mellitus tipo I (DMI) é normalmente originado de um processo auto-imune específico contra as células- $\beta$  pancreáticas. O diabetes mellitus tipo II (DMII), é definido como uma desordem metabólica de múltiplas etiologias. O DMII caracteriza-se por um estado de hiperglicemia crônica com consequentes distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, os quais resultam de defeitos na secreção e geralmente na ação do hormônio insulina(19). O diabetes mellitus tipo II é a forma mais comum da doença, o que representa aproximadamente 90-95% de prevalência dos casos (19-21). O diabetes mellitus afeta aproximadamente cerca de 171 milhões de indivíduos em todo o mundo e com projeção de alcançar 366 milhões de pessoas no ano de 2030 (22).

Os pacientes DMII apresentam resistência a insulina com hiperinsulinemia compensatória e níveis elevados de uma proteína denominada de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Entretanto, níveis elevados de insulina e IGF, podem criar um ambiente propício ao crescimento de células tumorais e progressão para o câncer(16). De fato, muitos trabalhos demonstraram associação entre os receptores de insulina e IGFs com diversos tipos de câncer, inclusive o câncer de mama (23-27).

Baseado nos estudos epidemiológicos prévios do DMII e do câncer e na prova adicional que insulina e IGF podem ter um papel na patogênese de determinados tipos de câncer, a hipótese a priori, era que o diabetes mellitus tipo II seria um prognóstico da mortalidade do câncer de mama, da próstata, do pâncreas, do fígado e da vesícula biliar (15).

Como o diabetes mellitus tipo II e câncer são doenças comuns com enorme impacto na saúde mundial, algumas evidências epidemiológicas sugerem que pessoas com diabetes estão em risco significativamente maior para muitas formas de câncer (30). Diante disso, esse artigo teve como objetivo investigar o perfil clínico das pacientes com câncer de mama em tratamento no Hospital Universitário. A proposta era identificar, através de observação simples, possíveis características metabólicas das pacientes que alertassem sobre a pré-disposição individual das mesmas como fator de risco para o câncer de mama. E dessa forma, auxiliar na prevenção secundária na qual se enquadram o diagnóstico e tratamento precoce.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, descritivo do tipo transversal, realizado no período de setembro de 2007 a fevereiro de 2013. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde sob nº 208/06. A amostra foi composta por mulheres em tratamento no ambulatório de ginecologia e submetidas à cirurgia na mama no Hospital Universitário, na cidade do Rio de Janeiro.

Foram incluídas mulheres maiores de 18 anos com as seguintes características: (a) ter diagnóstico clínico de neoplasia na mama podendo ser recidivo ou não; (b) aceitar participar da pesquisa através da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídas: (a) pacientes cujos prontuários apresentavam defasagem de informação relevante a pesquisa (b) pacientes tratados por outra moléstia que não fosse neoplasia de mama.

Os dados foram coletados para caracterização da amostra, por meio de um formulário previamente validado e específico para pacientes oncológicos. O formulário é composto por 32 itens divididos em dados gerais, características reprodutivas, variáveis comportamentais, dados clínicos e dados antropométricos. O preenchimento e as análises dos resultados foram realizados sempre pelo mesmo avaliador. Para análise estatística, as variáveis contínuas foram analisadas por meio de medidas de tendência central e as categóricas por meio de medidas de frequências (absoluta e relativa) e foi utilizado o programa Sigma Plot 10.0 integrado ao SigmaStat 3.1 (Systat). O teste utilizado foi de qui-quadrado de Pearson, considerando o índice de significância adotado foi  $P < 0.05$ .

## RESULTADOS

Da população feminina participante da pesquisa 82% eram portadoras de câncer de mama e 18% apresentaram tumores benignos (Figura 1). Ao separarmos as pacientes pela faixa etária, observamos um número considerável de casos de neoplasias de mama em idades inferior a 50 anos, comparado ao descrito pela literatura (56). Entre as pacientes com câncer de mama, apenas 3% tinham idade entre 20 e 29 anos, 6% tinham entre 30 e 39 anos e 11% tinham entre 40 e 49 anos; 27% das mulheres tinham entre 50 e 59 anos, 34% tinham entre 60 e 69 anos, 11% tinham entre 70 e 79 anos. E somente 9% das mulheres portadoras de câncer de mama da pesquisa tinham idades entre 80 e 89 anos.

No que se refere ao grau de escolaridade, uma pequena parcela das pacientes com câncer de mama não possuía grau de instrução mínimo, sendo consideradas analfabetas (4%). A maioria das pacientes (71%), no entanto possuíam grau de escolaridade entre o ensino fundamental, sendo 53% possuidoras do ensino fundamental incompleto. O restante das pacientes possuíam ensino médio incompleto (5%), ensino médio completo (13%). Apenas 5% das mulheres portadoras de tumores de mama possuíam nível superior, sendo 2% curso incompleto. No tocante à ocupação profissional, a maioria das mulheres da pesquisa portadora de câncer de mama não exerciam atividade profissional sendo 54,5% consideradas donas de casa e apenas 43,8% possuíam cargo empregatício.

As demais características das mulheres da pesquisa como, etnia, idade da menarca e menopausa encontram-se sumarizadas na tabela 1. Nós podemos observar que a maioria da amostra é composta por mulheres de etnia branca (46,3%), sendo os restantes de etnia pardas e negras.

Com relação à idade na época da menarca entre as mulheres da pesquisa portadoras de câncer de mama, 9,6% tiveram a menarca abaixo dos 10 anos de idade e 80,2% tiveram a menarca entre os 11 e 14 anos de idade, dado que se encontra dentro do predito para este evento fisiológico e apenas 10,2% das pacientes tiveram menarca após os 15 anos de idade.

Outro dado analisado e de importância para o câncer de mama foi referente à idade na época da menopausa. Algumas mulheres apresentaram menopausa precoce, com idades entre 35 e 39 anos e outra parcela também com idades não convencionais (40 a 44 anos) também apresentou menopausa. Os restantes 53,7% das pacientes apresentaram menopausa após os 45 anos. Entretanto, 21,6% das pacientes ainda não haviam cessado o ciclo menstrual.

A intervenção cirúrgica mais incidente foi a mastectomia radical (48,0%) seguida pela ressecção (24,8%) e por quadrantectomia (6,7%). No que diz respeito ao tipo de tumor, 63% das mulheres da pesquisa tinham carcinoma invasivo, sendo em sua maioria do tipo ductal invasivo de grau mais avançado, dado que contribui e justifica o elevado número de mastectomias realizadas. Os casos restante, tiveram carcinoma lobular invasivo e 26,2% das pacientes portadoras de câncer de mama possuíam outro tipo de tumor (Figura 1).

**Tabela 1: Características das mulheres participantes da pesquisa.**

	Total de casos		Tumores Benignos		Tumores Malignos	
	N = 203	%	N = 36	%	N = 167	%
<u>Etnia</u>						
Branca	94	46,3	19	52,8	75	45,0
Parda	76	37,4	12	33,3	64	38,3
Negra	33	16,3	5	13,9	28	16,7
<u>Idade Menarca</u>	N = 203	%	N = 36	%	N = 167	%
< 10 anos	20	9,8	4	11,1	16	9,6
11-12	67	33,0	18	50	49	29,3
13-14	97	47,8	12	33,3	85	50,9
15 ou mais	19	9,4	2	5,6	17	10,2
<u>Idade Menopausa</u>	N = 203	%	N = 36	%	N = 167	%
S/ menopausa	44	21,7	18	50	26	15,5
35-39 anos	16	7,8	4	11,1	12	7,1
40-44 anos	34	16,8	5	13,9	29	17,4
45-49 anos	51	25,1	6	16,7	45	27,0
50-55 anos	40	19,7	0	0	40	24,0
>55 anos	18	8,9	3	8,3	15	9,0

Dados representativos das frequências e percentual nas diferentes categorias analisadas.

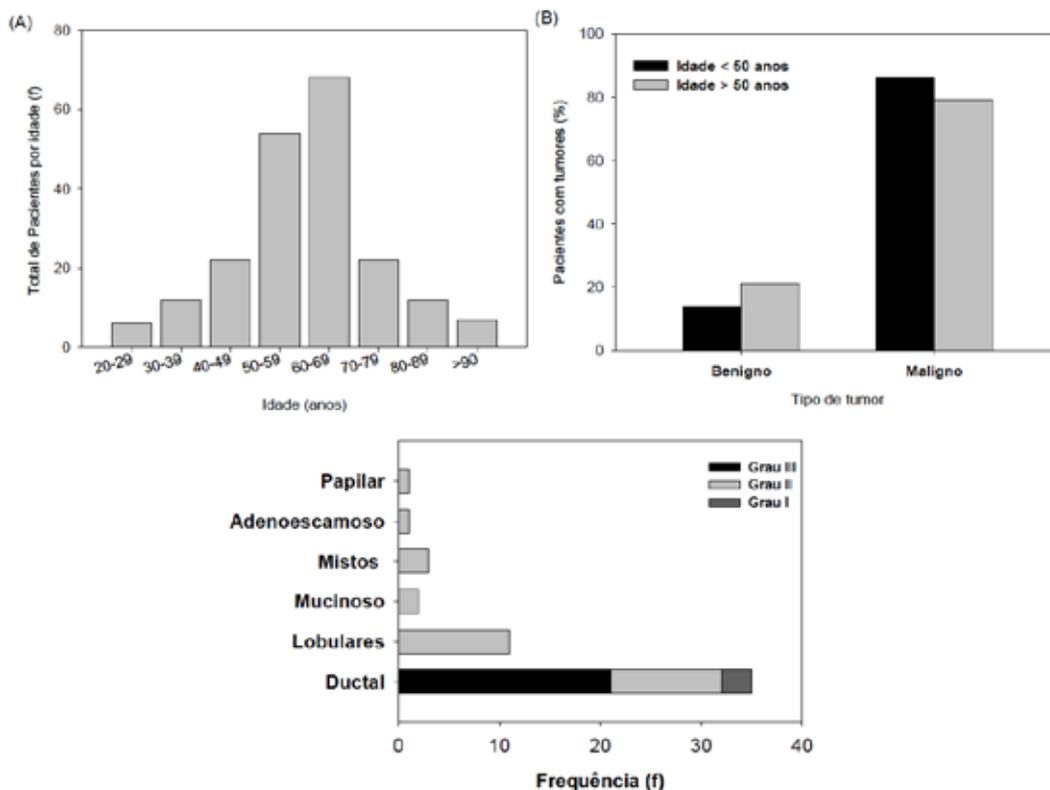


Figura 1: Características das pacientes analisadas quanto a prevalência e agressividade tumoral. (A) As pacientes analisadas apresentaram incidência tumoral relativa à idade entre 50-70 anos de idade. (B) Porém, o número de pacientes com idades abaixo de 50 anos apresentou-se expressivo, principalmente pacientes jovens com tumores malignos. (C) A prevalência de carcinomas ductais invasivos (CDI) sendo 10,9% de CDI (I), 32,7% de CDI (II) e 56,3% de CDI (III). Valores representativos da frequência total de pacientes.

A avaliação de distúrbios metabólicos das pacientes, no que se refere à presença ou não de patologias como diabetes mellitus tipo II e/ou alterações glicêmicas revelou que 67,7% das mulheres da pesquisa com câncer de mama eram portadoras de algum tipo de distúrbio no metabolismo glicolítico, sendo 49,7% com diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e 18% apresentando quadro glicêmico elevado (Tabela 3). Comparativamente a amostra total, (Tabela 3), nós podemos observar que a quantidade de mulheres que apresentaram diabetes mellitus tipo II e/ou glicemias elevadas representam 62,6%. Percebe-se que a proporção de pacientes com doenças ou sintomas metabólicos é bastante similar a proporção encontrada somente para grupo com neoplasia maligna.

Além disso, o registro do fator de risco histórico familiar para diabetes mellitus tipo II é proporcional ao número de pacientes com neoplasia maligna de mama que tiveram familiares acometidos com diabetes mellitus tipo II (Figura 2). Esses dados sugerem uma pré-disposição maior para o câncer de mama em mulheres com histórico familiar e/ou diagnóstico para diabetes mellitus tipo II.

**Tabela 2: Histórico familiar de patologias entre as mulheres da pesquisa**

<u>Histórico Familiar</u>	<u>Tumores Benignos</u>			<u>Tumores Malignos</u>		
	<i>N</i> = 36	%	P valor	<i>N</i> = 167	%	P valor
<u>Câncer de mama</u>	5	13,9	nd	42	25,1	<0,03
<u>Câncer outro sítio</u>	7	19,4	nd	36	21,6	<0,04
<u>DMII</u>	9	25,0	nd	64	38,3	<0,03
<u>S/n</u>	15	41,7	-	25	15%	-

Dados representativos das frequências e percentual nas diferentes categorias analisadas. Nível de significância  $p < 0.05$ .

**Tabela 3: Avaliação das mulheres portadoras de distúrbios metabólicos**

<u>Distúrbio</u>	<u>Total</u>		<u>Tumores Benignos</u>		<u>Tumores Malignos</u>	
	<i>N</i> = 203	%	<i>N</i> = 36	%	<i>N</i> = 167	%
<u>Diabetes Mellitus tipo II</u>	95	47	12	33,3	83	49,7
<u>Glicemia elevada</u>	32	15,6	2	5,6	30	18
<u>Assintomáticos</u>	76	37,4	22	61,1	54	32,3

Dados representativos das frequências e percentual nas diferentes categorias analisadas. Nível de significância  $p < 0.05$ .

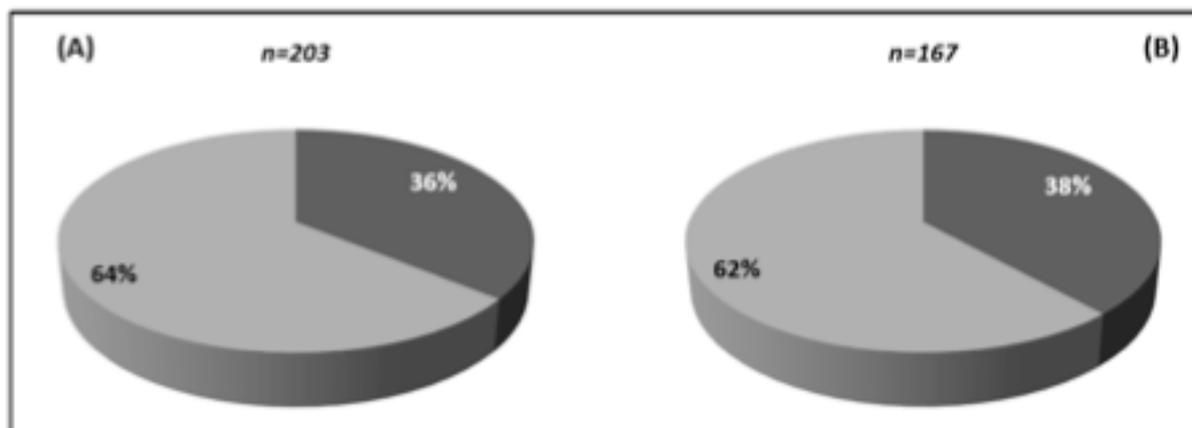


Figura 2: Relação entre o histórico familiar de diabetes mellitus tipo II e incidência de câncer de mama. (A) Do total das pacientes analisadas (203), 73 possuíam histórico familiar de diabetes mellitus tipo II. (B) No grupo das pacientes com câncer de mama (167), 64 também relataram ter parentes com diabetes mellitus tipo II e ambos apresentando proporções similares (2,73 e 2,60 respectivamente).

## DISCUSSÃO

O crescente reconhecimento de que o câncer de mama pode ser promovido por distúrbios metabólicos como hiperinsulinemia e resistência à insulina, descritos em alguns estudos e meta-análises, sugere que uma dieta rica em carboidratos e o estilo de vida, podem gerar um ambiente metabólico propício ao crescimento tumoral(31,32).

O diabetes mellitus tipo II clássico possui vários estágios que variam de pessoa para pessoa. Porém, de uma forma geral, o diabetes mellitus tipo II se caracteriza por um estado de hiperglicemia, resistência a insulina com hiperinsulinemia compensatória(16). Essas alterações permitem um acesso maior dos hormônios e fatores de crescimento envolvidos (insulina e IGF-1) as células tumorais, contribuindo não somente para o crescimento da massa tumoral, mas também para o processo de progressão da doença para tipos histológicos mais agressivos(16,23,25,26,30). Identificar se o diabetes mellitus tipo II pode estar associado com aumento no risco de câncer de mama pode ter consequências importantes devido à frequência de ambas as doenças na população mundial.

No presente estudo o percentual de mulheres com câncer de mama que possuíam também diagnóstico de diabetes mellitus tipo II foi de 49,7%. Além disso, havia 18% dessas pacientes com glicemias elevadas (Tabela 3). Obviamente não é possível prever aqui se esses eventos são causa e consequência, nem tão pouco a ordem cronológica dessas alterações. Mas uma característica comum a essas duas patologias é o início silenciado, com pouquíssimo ou nenhum sinal ou sintoma. Por esse motivo o rastreamento preventivo é recomendado para ambos os casos. Entretanto, nas recomendações mais atuais de instituições específicas de pesquisa voltadas para o câncer de mama não se observa a associação de distúrbios metabólicos como fator de risco pré-estabelecido.

Em relação aos resultados para fatores de risco como etnia, menarca e menopausa os dados do presente estudo corroboraram os da literatura (Tabelas 1). Um dos fatores de risco mais importantes para o câncer de mama é idade acima de 50 anos. No entanto, a nossa amostra apresentou um percentual considerável de pacientes com idades inferiores a 50 anos (Figura1). Uma das hipóteses que surgem para explicar essa tendência do câncer de mama surgir em idades precoces é o estilo de vida e a exposição a elementos oncogênicos. Nesse sentido, pacientes que demonstrem ter hábitos alimentares ricos em carboidratos, e altamente calóricos, adicionados ao sedentarismo poderiam ser candidatos a desenvolverem distúrbios metabólicos como diabetes mellitus tipo II aumentando as chances do surgimento de câncer de mama.

Por outro lado, o diabetes mellitus tipo II é mais incidente em indivíduos acima de 50 anos, sendo a idade um fator de risco para o diabetes mellitus tipo II. A questão central, é que ambas as doenças vêm aumentando em todo o mundo de forma paralela e a associação entre esses eventos pode estar modulando um dos fatores de risco mais importante para ambas as patologias (8-10,31).

Esses indícios se tornam mais fortes quando comparamos o registro de histórico familiar para diabetes mellitus tipo II com as pacientes com câncer de mama (Figura 2). A literatura refere que o câncer de mama de caráter familiar corresponde a aproximadamente 10% do total de casos de câncer de mama(7). Por outro lado, a proporção de pacientes com algum caso de diabetes mellitus tipo II na família é bastante similar ao comparamos a amostra total com especificamente os casos neoplásicos malignos (Figura 2).

## CONCLUSÃO

Os diversos estudos de investigação entre a associação de câncer de mama e diabetes mellitus tipo II, e os resultados da pesquisa sugerem que há uma associação positiva entre essas patologias. Nesse sentido, notamos que é essencial a divulgação desses relatos tanto para a população de um modo geral quanto especificamente para os profissionais de saúde. Alertar sobre a presença de uma doença metabólica como diabetes mellitus tipo II, embora não diretamente relacionada ao processo neoplásico pode contribuir para o rastreamento do câncer, e para a sua detecção em estágios menos avançados aumentando as chances de sucesso do tratamento preconizado. Isto pode ser obtido por meio de campanhas educativas e capacitação de agentes de saúde. Diante disto, consideramos que o conhecimento referente aos fatores de risco estabelecidos (como ao auto-exame da mama) e os não estabelecidos é de grande relevância para a detecção precoce do câncer de mama.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à colaboração do Doutor e Médico em Medicina (HUCCF-UFRJ), Maurício Magalhães Costa. E um agradecimento especial a todas as mulheres que participaram da pesquisa, cujos dados foram indispensáveis para elaboração deste artigo.

## REFERÊNCIAS

Gatenby, RA; Gillies, RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews Cancer* 4; p.891-899, 2004.

Ministério da Saúde (Brasil). Portaria 2439, de 08 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 2005 Dez 09; Seção 1, fls.80-81.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2013 [acesso 2013 Dez 04]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa2014.pdf>.

Kligerman, J. O câncer como um indicador de saúde no Brasil (Editorial). *Revista Brasileira de Cancerologia* 3; v.45, 1999.

Tomiak, E.; Piccart, M. Routine follow-up of patients after primary therapy for early breast cancer: changing concepts and challenges for the future. *Annals of Oncology* 4; p.199-204, 1993.

Alberg, AJ; Singh, S; May, JW; Helzouer, KJ. Epidemiology, prevention, and detection of breast cancer. *Current Opinion in Oncology*; v.12; p.515-520, 2000.

Intituto Nacional do Câncer. Prevenção e Fatores de Risco para o Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2010.[acesso 2013 Dez 03] Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=13.pdf](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=13.pdf)

Stoll, BA. Timing of weight gain in relation to breast cancer risk. *Annals of Oncology* 3, Dordrecht; v.6; p.245-248, 1995.

Joslin, EP; Lombard, HL; Burrows, RE; Manning, MD. Diabetes and cancer. *New England Journal of Medicine* 260 p.486-488,1959.

Vigneri, P.; Frasca, F; Sciacca, L; Pandini, G; Vigneri, R. Diabetes and cancer. *Endocrine- Related Cancer* 16; p.1103-1123, 2009.

Kessler, II. Cancer mortality among diabetics. *Journal of the National Cancer Institute* 44; p.673-686, 1970.

Armstrong, B; Lea, AJ; Adelstein, AM; Donovan, JIW; White, GC; Ruttle, S. Cancer mortality and saccharin consumption in diabetics. *British Journal of Preventive & Social Medicine* 30; p.151-157, 1976.

O'mara, BA; Byers, T; Schoenfeld, E. Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case-control study. *Journal of Chronic Diseases* 38; p.435-441, 1985.

Smith, G.; Egger, M; Shipley, MJ; Marmot, MG. Post-challenge glucose concentration, impaired glucose tolerance, diabetes, and cancer mortality in men. *American Journal of Epidemiology* 136; p.1110-1114, 1992.

Coughlin, SS; Calle, EE; Teras, LR; Petrelli, J; Thun, MJ. Diabetes Mellitus as a Predictor of Cancer Mortality in a Large Cohort of US Adults. *American Journal of Epidemiology* 159; p.1160-1167, 2004.

Inoue, M; Iwasaki, M; Otani, T; Sasazuki, S; Noda, M; Tsugane, S. Diabetes mellitus and the risk of cancer. Results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of Internal Medicine* 166; p.1871-1877, 2006.



[www.saojose.br](http://www.saojose.br) | (21) 3107-8600  
Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro