

# Epidemiologia e impacto global do diabetes *mellitus*

## Introdução

**D**iabetes *mellitus* (DM) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. Em 2017, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) estimou que 8,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7,2 a 11,3) da população mundial com 20 a 79 anos de idade (424,9 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 628,6 milhões em 2045. Cerca de 79% dos casos vivem em países em desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.<sup>1</sup>

O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevida dos indivíduos com diabetes.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que glicemia elevada é o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco. Infelizmente, muitos governos, sistemas de saúde pública e profissionais de saúde ainda não se conscientizaram da atual relevância do diabetes e de suas complicações.<sup>2</sup>

Como resultado de uma combinação de fatores, o que inclui baixo desempenho dos sistemas de saúde, pouca conscientização sobre diabetes entre a população geral e os profissionais de saúde e início insidioso dos sintomas ou progressão do diabetes tipo 2, essa condição pode permanecer não detectada por vários anos, dando oportunidade ao desenvolvimento de suas complicações. Estima-se que cerca de 50% dos casos de diabetes em adultos não sejam diagnosticados e que 84,3% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estejam em países em desenvolvimento.<sup>3</sup>

Pelo fato de o diabetes estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu desenvolvimento econômico; a carga será maior, porém, nos países em desenvolvimento, pois a maioria ainda enfrenta desafios no controle de doenças infecciosas.

O estudo Global Burden of Disease (GBD)<sup>4</sup> aponta que a carga representada pelo diabetes terá maior impacto (em termos de sistema de saúde e sociedade) nos países em desenvolvimento. Em relação ao diabetes, o fenômeno da transição epidemiológica, em termos econômicos, representa uma importante carga tanto nos custos diretos para o sistema de saúde e para a sociedade como nos custos indiretos atribuíveis à mortalidade prematura e a incapacitações temporárias e permanentes decorrentes de suas complicações.

Para obter sucesso no controle do diabetes, é necessário estabelecer e desenvolver novas e mais fortes parcerias entre órgãos governamentais e sociedade civil, para uma maior corresponsabilidade em ações orientadas para prevenção, detecção e controle do diabetes. Essas novas estratégias devem promover um estilo de vida saudável e mudanças de hábitos em relação ao consumo de certos alimentos e refrigerantes, bem como estimular a atividade física. Em articulação com o setor educacional, essas ações devem priorizar a população de crianças, adolescentes e adultos jovens.<sup>5</sup>

A preocupação com a situação atual do diabetes e do problema que ele representa para todos os países foi suficiente para que se tornasse o tema de uma Assembleia das Nações Unidas, em setembro de 2011, fato que chama a atenção, pois pela segunda vez na história um assunto da área de saúde evidenciou essa necessidade.<sup>6</sup>

## Epidemiologia

As tentativas de estudos epidemiológicos para elucidar a história natural e a patogênese do diabetes baseiam-se apenas nas alterações glicêmicas, apesar da grande variedade de manifestações clínicas e condições associadas. Nas últimas décadas, várias evidências foram acumuladas, sugerindo mecanismos etiológicamente diferentes, tais como genéticos, ambientais e imunológicos, os quais possuem importante papel na patogênese, no curso clínico e no aparecimento de complicações do diabetes.

Existem evidências de que indivíduos com diabetes mal controlado ou não tratado desenvolvem mais complicações do que aqueles com o diabetes bem controlado. Apesar disso, em algumas circunstâncias, as complicações do diabetes são encontradas mesmo antes da hiperglicemia, evidenciando a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico. Além disso, ainda não está claro o quanto as

complicações crônicas do diabetes são resultantes da própria hiperglicemia ou de condições associadas, como deficiência de insulina, excesso de glucagon, mudanças da osmolaridade, glicação de proteínas e alterações lipídicas ou da pressão arterial.

Vários estudos epidemiológicos sugerem um importante papel do meio ambiente nos períodos iniciais da vida, tanto na fase intrauterina como nos primeiros anos de vida. Indivíduos com baixo peso ao nascer apresentam níveis plasmáticos mais elevados de pró-insulina, indicativo de maior risco para o desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2 ou de síndrome metabólica.<sup>7</sup> Estudos mais recentes evidenciam uma relação na forma de U, em que o risco de desenvolver diabetes tipo 2 é maior nos nascidos com baixo peso como nos com peso elevado ( $\geq 4$  kg).<sup>8</sup>

## Morbidade

Tanto a frequência de novos casos (incidência) como a de casos existentes (prevalência) são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa para os sistemas de saúde. A incidência traduz o risco médio da população em adquirir a doença, além de servir de parâmetro para a avaliação do impacto produzido por medidas de prevenção. A prevalência é um indicador da magnitude da carga atual que a doença representa para os serviços de saúde e para a sociedade, bem como um preditor da futura carga que as complicações crônicas do diabetes representarão.

Os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes no ano de 2017 e as projeções para o ano de 2045 estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Relação dos 10 países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, com projeções para 2045.

Posição	País	2017 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2045 Número de pessoas com diabetes
1	China	114,4 milhões (104,1 a 146,3)	1	Índia	134,3 milhões (103,4 a 165,2)
2	Índia	72,7 milhões (55,5 a 90,2)	2	China	119,8 milhões (86,3 a 149,7)
3	Estados Unidos da América	30,2 milhões (28,8 a 31,8)	3	Estados Unidos da América	35,6 milhões (33,9 a 37,9)
4	Brasil	12,5 milhões (11,4 a 13,5)	4	México	31,8 milhões (11,0 a 22,6)
5	México	12,0 milhões (6,0 a 14,3)	5	Brasil	20,3 milhões (18,6 a 22,1)
6	Indonésia	10,3 milhões (8,9 a 11,1)	6	Egito	16,7 milhões (9,0 a 19,1)
7	Federação Russa	8,5 milhões (6,7 a 11,0)	7	Indonésia	16,7 milhões (14,6 a 18,2)
8	Egito	8,2 milhões (4,4 a 9,4)	8	Paquistão	16,1 milhões (11,5 a 23,2)
9	Alemanha	7,5 milhões (6,1 a 8,3)	9	Bangladesh	13,7 milhões (11,3 a 18,6)
10	Paquistão	7,5 milhões (5,3 a 10,9)	10	Turquia	11,2 milhões (10,1 a 13,3)

Fonte: *International Diabetes Federation*, 2017.<sup>1</sup>

Nos países desenvolvidos, o aumento da prevalência ocorrerá principalmente pela contribuição de indivíduos com diabetes nas faixas etárias mais avançadas, em decorrência do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional, já nos países em desenvolvimento, indivíduos de todas as faixas etárias serão atingidos, com destaque para a faixa etária de 20 a 44 anos, em que a prevalência deverá duplicar.

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se em 7,6% a prevalência de diabetes na população adulta.<sup>9</sup> Dados mais recentes apontam para prevalências mais elevadas, como 15% em Ribeirão Preto (SP).<sup>10</sup> Estudo recente realizado em seis capitais

brasileiras, com servidores de universidades públicas na faixa etária de 35 a 74 anos, incluindo teste oral de tolerância à glicose, encontrou prevalência de 20%, em que aproximadamente metade dos casos não tinha diagnóstico prévio.<sup>11</sup>

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde, estimou que 6,2% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais referiu diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens, com maior taxa de diabetes (9,6%) nos indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto.

Não foram observadas diferenças com significância estatística na prevalência do diabetes quanto à cor da pele.<sup>12</sup>

Há marcantes diferenças na prevalência do diabetes entre diversos países. As taxas mais elevadas foram observadas em países-ilhas do Pacífico, como Tokelau (37,5%), Estados Federados da Micronésia (35,0%) e Ilhas Marshall (34,9%), por exemplo. As prevalências de diabetes também são elevadas, em torno de 20%, em alguns países do Oriente Médio, como Arábia Saudita, Kuwait e Qatar. Na região das Américas, as taxas mais elevadas encontram-se no México (11,8%), nos Estados Unidos da América (10,9%), no Chile (10,4%), no Canadá (10,2%), em Cuba (9,7%) e no Brasil (9,0%).<sup>1</sup>

Também se observam marcantes diferenças entre grupos étnicos. Por exemplo, os indígenas norte-americanos apresentam 2,7 vezes mais diabetes do que a população não indígena; entre os índios Pima, do Arizona, praticamente metade da população adulta apresenta diabetes. No Brasil, já tem sido descrita uma elevada prevalência de diabetes (28,2%) entre os índios Xavante do estado de Mato Grosso, o que evidencia ser a população nativa das Américas um grupo de maior risco para diabetes.<sup>13</sup>

Outro aspecto a destacar são as repercussões de mudanças no estilo de vida, em curto período de tempo, em grupos de migrantes. No Brasil, estudo realizado na comunidade de origem japonesa mostrou acentuado aumento da prevalência de diabetes, cuja taxa passou de 18,3%, em 1993, para 34,0%, em 2000, evidenciando o impacto produzido pelas alterações no estilo de vida, em particular no padrão alimentar e no nível de atividade física, em uma população com provável suscetibilidade genética.<sup>14</sup>

Tradicionalmente, o diabetes tipo 2 tem sido descrito como próprio da maturidade, com incidência após a terceira década. Nos últimos anos, entretanto, tem sido observada uma crescente incidência de diabetes tipo 2 em adolescentes, geralmente associada a importante história familiar, excesso de peso e sinais de resistência insulínica.<sup>15</sup>

A incidência do diabetes tipo 1 mostra acentuada variação geográfica, apresentando taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade, as quais variam, por exemplo, entre 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia.<sup>16</sup> A incidência de diabetes tipo 1 está aumentando nas últimas décadas, particularmente entre crianças com menos de 5 anos de idade.<sup>17</sup>

Em 2017, o número mundial de pessoas com DM1, na faixa etária de 0 a 19 anos, foi aproximado em 1.104.500, com estimativa de surgimento de 132 mil casos novos por ano.<sup>1</sup>

## Mortalidade

Diabetes e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países; aproximadamente 4 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2015, o equivalente a um óbito a cada 8 segundos. Doença cardiovascular é a principal causa de óbito entre as pessoas com diabetes, sendo responsável por aproximadamente metade dos óbitos por diabetes na maioria dos países. O diabetes é responsável por 10,7% da mortalidade mundial por todas as causas, e isso é maior do que a soma dos óbitos causados por doenças infecciosas (1,1 milhão por HIV/AIDS, 1,8 milhão por tuberculose e 0,4 milhão por malária).<sup>1</sup>

Estimar a mortalidade por diabetes apresenta desafios, pois, por um lado, em torno de um terço dos países não possuem nenhuma informação sobre mortalidade por diabetes, e, por outro lado, as estatísticas rotineiras existentes subestimam a mortalidade por essa doença. Nas declarações de óbito de indivíduos com diabetes, frequentemente o diabetes é omitido pelo fato de serem suas complicações, principalmente as cardiovasculares, as que figuram como a causa de óbito.

Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o diabetes está entre a quarta e oitava principais causas. Estudos sobre as causas múltiplas de óbito, que refletem a frequência da doença por ocasião do óbito, têm mostrado o quanto é subestimada a contribuição do diabetes para os óbitos. Estudos focalizando esse aspecto, realizados nos municípios de São Paulo (SP), Botucatu (SP), São Manoel (SP), Salvador (BA) e Recife (PE), mostram que, pela análise da mortalidade por causas múltiplas, a mortalidade por diabetes aumenta em até 6,4 vezes.<sup>18</sup> A análise da causa de óbito, por tempo de início e duração do diabetes, mostra que o coma cetoacidótico é uma importante causa de óbito para os indivíduos com diagnóstico recente de diabetes tipo 1, assim como a nefropatia diabética, para os indivíduos com longa duração da doença. Nos indivíduos com diabetes tipo 2, as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito.

Na Tabela 2 são apresentadas as taxas de mortalidade por diabetes, como causa básica, por faixa etária e macrorregião geográfica, para o ano de 2017, em que se pode observar a crescente importância do diabetes como causa de morte com o progredir da idade, aumentando de forma exponencial da faixa etária de 0 a 29 anos para a de 60 anos ou mais, ou seja, com o envelhecimento populacional do Brasil atualmente, o diabetes certamente passará a ter maior contribuição para a mortalidade no país.

Nos países ou nas regiões em que existe carência de recursos médicos, os indivíduos com diabetes tipo 1 tendem a morrer precocemente por complicações metabólicas agudas (frequentemente por falta de insulina) ou infecções (sobretudo tuberculose). Nesses locais, os indivíduos com diabetes tipo 2 têm na doença cerebrovascular (como complicação da hipertensão) uma das principais causas de óbito.

## Complicações e doenças associadas ao diabetes

Tradicionalmente, as complicações do diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. O diabetes tem sido responsabilizado, entretanto, por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer. Pouca atenção tem sido dispensada às tendências globais das complicações do diabetes e ao modo como as características da morbidade associada ao diabetes têm mudado.<sup>19</sup>

Nas décadas passadas, estimava-se que o risco relativo das complicações microvasculares nos indivíduos com diabetes era em torno de 10 a 20 vezes maior do que nos indivíduos sem diabetes, enquanto o risco relativo das complicações macrovasculares era 2 a 4 vezes maior do que nos indivíduos sem a doença. Existem poucos estudos populacionais mais recentes que analisem as tendências das complicações relacionadas ao diabetes.

No Brasil, são escassas as informações de base populacional sobre as complicações do diabetes. Merece destaque um estudo sobre a incidência de amputações de membros inferiores na região metropolitana do Rio de Janeiro, a qual foi de 13,9 por 100 mil habitantes para a população geral e de 180,6 por 100 mil habitantes

para a população com diabetes, ou seja, uma taxa 13 vezes maior.<sup>20</sup>

As amputações de membros inferiores são um evento sentinela, porque o risco é influenciado pelo controle de diversos fatores (controle glicêmico, controle pressórico, tabagismo etc.) e depende da habilidade dos sistemas de saúde em rastrear o risco, estratificá-lo e tratar os pés de alto risco e as úlceras.

Frequentemente, o diabetes está associado a outras morbidades. Estudo utilizando os dados da PNS de 2013 mostrou que, dentre os indivíduos que declararam apresentar diabetes, 26,6% tinham relato de outra morbidade associada; 23,2%, de outras duas; e 32,0%, de outras três ou mais morbidades associadas. O diagnóstico de diabetes apareceu de forma isolada em apenas 18,1% dos indivíduos.<sup>21</sup>

**Tabela 2.** Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2017.

Faixa etária (anos)	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
0 a 29	0,6	0,7	0,7	0,5	1,7	1,1
30 a 39	2,6	3,3	2,8	2,5	2,8	2,8
40 a 49	10,2	12,4	8,4	8,4	14,8	9,7
50 a 59	46,4	41,7	28,3	30,0	31,9	33,3
60 e mais	255,6	263,4	150,9	181,7	188,0	90,1
<b>Total</b>	<b>26,3</b>	<b>37,5</b>	<b>27,3</b>	<b>32,8</b>	<b>26,1</b>	<b>30,7</b>

Fonte: DATASUS/MS, 2019.

A hipertensão arterial é 2,4 vezes mais frequente nos indivíduos com diabetes, chegando a ser 3,8 vezes maior nos indivíduos com menos de 44 anos de idade. Já a associação entre DM e tuberculose é conhecida desde o início do século XX; apenas mais recentemente, entretanto, devido ao aumento da prevalência do diabetes, ela tem despertado mais interesse. Nas últimas décadas, a incidência de tuberculose diminuiu acentuadamente nos países mais desenvolvidos, mas sua incidência permanece elevada nos países em desenvolvimento. Existem crescentes evidências de que o diabetes é fator de risco para tuberculose e pode influenciar sua apresentação e seu tratamento. Além disso, a tuberculose pode induzir intolerância à glicose e, nos indivíduos com diabetes, piorar o controle glicêmico.<sup>22</sup>

A natureza da associação entre hanseníase e diabetes ainda não está bem elucidada. A frequência de diabetes é, todavia, maior em indivíduos com hanseníase do que em controles, sendo recomendável aos profissionais de saúde que cuidam de pacientes com hanseníase o rastreamento para diabetes.<sup>23</sup>

Deve ser lembrado que o diabetes aumenta a gravidade de várias doenças endêmicas, como tuberculose, melioidose e infecção pelo vírus da dengue. Diversos medicamentos utilizados no tratamento de HIV/AIDS podem desencadear o diabetes.<sup>22</sup>

## A carga do diabetes para a saúde pública

Além de representar uma importante carga financeira para indivíduos com a doença e suas famílias, em razão dos gastos com insulina, antidiabéticos orais e outros medicamentos essen-

ciais, o diabetes também tem um relevante impacto econômico nos países e nos sistemas de saúde. Isso decorre de maior utilização dos serviços de saúde, perda de produtividade e cuidados prolongados requeridos para tratar suas complicações crônicas, como insuficiência renal, cegueira, problemas cardíacos e pé diabético. A maioria dos países despende em casos de diabetes entre 5 e 20% do seu gasto total com saúde. Com esse custo elevado, o diabetes é um importante desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo para o desenvolvimento econômico sustentável.<sup>1</sup>

Quando se investiga a relevância do diabetes como carga de doença, ou seja, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida, por meio do *Disability-Adjusted Life Years* (DALY; anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), observa-se que, em 2008, o diabetes apresentou taxa de 9,2 por mil habitantes, figurando entre as 10 principais causas de DALY (terceira em mulheres e sexta em homens), sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas e cardiovasculares, por exemplo. Nessa comparação, deve ser levado em conta que o diabetes, como única entidade, está sendo comparado a grupos de doenças e, mesmo assim, pode-se notar sua importância.<sup>24</sup> Em 2015, a taxa bruta do DALY atribuível ao diabetes foi de 10,1 por mil habitantes, evidenciando um aumento importante e tornando-se a quarta causa de incapacitação e responsável por 65% das doenças renais crônicas.<sup>25</sup>

Indivíduos com diabetes apresentam maiores taxas de hospitalizações em comparação com os que não têm diabetes, além de maior duração da hospitalização para um mesmo problema de saúde. As hospitalizações consomem parcela significativa dos recursos de saúde, representando 55% dos custos diretos com

diabetes tipo 2 na Europa, 44% nos Estados Unidos da América e 10% na América Latina. No Brasil, o preenchimento obrigatório do diagnóstico principal em um documento único para Autorização de Internação Hospitalar (AIH), de cobertura nacional no sistema público de saúde, permite desenvolver estudos de morbidade hospitalar, por meio do Sistema de Informações Hospitalares (SIH). No período de 1999 a 2001, no Brasil, a taxa de hospitalização por diabetes como causa principal foi de 6,4 por 10 mil habitantes; nos Estados Unidos da América, essa taxa foi de 20,0 por 10 mil habitantes para o ano de 2000.<sup>26</sup>

Existem diferentes abordagens para estimar os custos relacionados com o diabetes. Podem ser citados os custos relativos aos cuidados médicos, os relacionados às incapacitações ou à morte prematura, os custos que indivíduos com diabetes enfrentam pessoalmente quando precisam alocar a renda pessoal e/ou familiar para pagar o tratamento à custa de outros investimentos pessoais, os custos do uso inadequado de recursos disponíveis e os custos da escassez de serviços para pacientes com diabetes (nem todos são assistidos). Os custos intangíveis, como dor, ansiedade, inconveniência e perda da qualidade de vida, também apresentam grande impacto na vida dos indivíduos com diabetes e de suas famílias e são difíceis de quantificar.

Os gastos mundiais com diabetes em 2015 foram estimados entre US\$ 673 e US\$ 1,197 bilhão, com projeção, para 2040, da ordem de US\$ 802 a US\$ 1,452 bilhão. Para o Brasil, o custo avaliado em 2015 foi de US\$ 22 bilhões, com projeção de US\$ 29 bilhões para 2040. Estima-se, ainda, que os gastos com saúde de indivíduos com diabetes sejam 2 a 3 vezes maiores do que daqueles sem diabetes. A estimativa mundial do gasto anual de um indivíduo para o controle do diabetes, em 2015, foi de US\$ 1.622 a US\$ 2.886.<sup>1</sup> Estimativas brasileiras sobre despesas com o tratamento ambulatorial de indivíduos com diabetes no Sistema Único de Saúde (SUS) foram da ordem de US\$ 2.108 por indivíduo, dos quais US\$ 1.335 (63,3%) são custos diretos.<sup>27</sup>

## Prevenção

Prevenção efetiva significa atenção à saúde de modo eficaz. No diabetes, isso envolve prevenção do seu início (prevenção primária), prevenção de suas complicações agudas e crônicas (prevenção secundária) ou reabilitação e limitação das incapacidades produzidas pelas suas complicações (prevenção terciária).

Na prevenção primária, busca-se proteger o indivíduo de desenvolver o diabetes, tendo ela importante impacto por evitar ou diminuir novos casos. Atualmente, a prevenção primária do diabetes tipo 1 não tem base racional que se possa aplicar a toda a população. As intervenções populacionais ainda são teóricas e dependem de estudos que as confirmem. As proposições mais aceitáveis consistem em estimular o aleitamento materno e evitar a introdução do leite de vaca nos primeiros 3 meses de vida.<sup>28</sup>

Existem várias hipóteses para explicar o desenvolvimento do diabetes tipo 1. A hipótese dos neoautoantígenos gerados pelo estresse da célula  $\beta$  pancreática propõe que diversos fatores ambientais inespecíficos, como excesso de peso, rápido crescimento, infecções, deficiências nutricionais, microbiota intestinal, exposição precoce a alimentos com glúten e estresse psicológico, isolados ou em combinação, poderiam produzir exaustão das células  $\beta$  pancreáticas e, eventualmente, falência

por destruição autoimune secundária. Se a hipótese da geração de neoautoantígenos pelo estresse da célula  $\beta$  for correta, intervenções nesse mecanismo seriam mais apropriadas do que intervenções em algumas causas de estresse da célula  $\beta$ .<sup>29</sup>

Quanto ao diabetes tipo 2, condição na qual a maioria dos indivíduos apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, as intervenções devem abranger essas múltiplas anormalidades metabólicas, o que, além de prevenir o surgimento do diabetes, evitaria doenças cardiovasculares e reduziria a mortalidade.

Estudos clínicos randomizados e controlados<sup>30</sup> mostram que indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 (glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou ambas) podem diminuir a taxa de desenvolvimento do diabetes com algumas intervenções no estilo de vida. As evidências mais fortes são fornecidas pelo estudo *Diabetes Prevention Program* (DPP), em que intervenções no estilo de vida reduziram em 58% a incidência de diabetes em um período de 3 anos. Os dois principais objetivos da intervenção no estilo de vida do DPP foram atingir e manter 7% de perda de peso e manter uma atividade física de 150 minutos por semana. O modelo estudado mostrou que a intervenção no estilo de vida do DPP teve boa relação custo-efetividade.

Três grandes estudos de seguimento sobre intervenções no estilo de vida para prevenir diabetes tipo 2 indicam uma redução sustentável na taxa de conversão: 43% de redução em 20 anos no *Da Qing Study*,<sup>31</sup> 43% de redução em 7 anos no *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS)<sup>32</sup> e 34% de redução em 10 anos no *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS).<sup>33</sup>

Observa-se também que agentes farmacológicos, como metformina, inibidores da  $\alpha$ -glicosidase, orlistate, tiazolidinedionas e agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1), têm diminuído a incidência de diabetes em indivíduos com pré-diabetes, com evidências especialmente para metformina, que apresenta maior segurança a longo prazo.<sup>30</sup>

Indivíduos com pré-diabetes frequentemente apresentam outros fatores que aumentam o risco de eventos cardiovasculares, como hipertensão, obesidade e dislipidemia. Embora os objetivos do tratamento, nesses casos, sejam similares aos do tratamento de indivíduos sem diabetes, é necessário ter atenção, a fim de identificar – e tratar – outros fatores de risco, como o tabagismo.

## Recomendações e conclusões

**Quadro 1.** Recomendações e conclusões.

Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
A frequência de DM tem assumido proporções epidêmicas na maioria dos países.	A
Na maior parte dos países em desenvolvimento, a incidência de DM é maior nos grupos etários mais jovens.	B
A incidência de diabetes tipo 1 está aumentando particularmente na população infantil com idade inferior a 5 anos.	B
As estatísticas de mortalidade e de hospitalizações por diabetes subestimam sua real contribuição para óbitos.	B



Recomendações e conclusões	Grau de recomendação
As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são as principais causas de óbito em indivíduos com diabetes.	B
Em indivíduos com diabetes, parcela importante dos óbitos é prematura, ocorrendo quando eles ainda contribuem economicamente para a sociedade.	C
Na atualidade, a prevenção primária do diabetes tipo 1 não tem base racional que se possa aplicar à população geral.	B
Intervenções no estilo de vida, com ênfase a uma alimentação saudável e à prática regular de atividade física, reduzem a incidência de diabetes tipo 2.	A
Rastreamento dos fatores de risco cardiovascular modificáveis em indivíduos com pré-diabetes e intervenção nesses fatores são ações recomendadas.	B
Controle de obesidade e intervenções em hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo previnem o surgimento de diabetes tipo 2 e evitam doenças cardiovasculares.	A
O bom controle metabólico do diabetes previne o surgimento (ou retarda a progressão) de suas complicações crônicas, principalmente as microangiopáticas.	B
Indivíduos com tuberculose devem ser monitorados quanto à existência de diabetes.	A
Indivíduos com diabetes apresentam maior risco de desenvolver tuberculose.	B
Indivíduos com hanseníase devem ser monitorados quanto à existência de diabetes.	B

A: estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; B: estudos experimentais e observacionais de menor consistência; C: relatos de casos – estudos não controlados; D: opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Referências bibliográficas

- International Diabetes Federation. IDF Atlas. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.
- World Health Organization, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Genebra: World Health Organization; 2009.
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):150-60.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years live with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545-603.
- Fernandes JR, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:48-54.
- United Nations Political Declaration of the High-Level of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases A/66/L.1. Nova Iorque; 2011.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes *mellitus*, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-7.
- Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin CC, Chang CC et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care.* 2003;26(2):343-8.
- Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1509-16.
- Moraes SA, Freitas ICM, Gimeno SGA, Modini L. Prevalência de diabetes *mellitus* e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. *Cad Saúde Pública.* 2010;26(5):929-41.
- Schmidt MI, Hoffman JF, Diniz MFS, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr.* 2014;123:1-9.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro; 2014. 180 p.
- Dal Fabbro AL, Franco LJ, Silva AS, Sartorelli DS, Soares LP, Franco LF et al. High prevalence of type 2 diabetes *mellitus* in Xavante Indians from Mato Grosso, Brazil. *Ethn Dis.* 2014;24(1):35-40.
- Gimeno SG, Ferreira SR, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *J Epidemiol.* 2000;10(2):103-10.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419-29.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* 2000;23(10):1516-26.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027-33.
- Franco LJ. Epidemiologia do diabetes *mellitus*. In: Lessa I, editor. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. São Paulo: HUCITEC; 1998. p. 123-37.
- Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):537-47.
- Spichler ER, Spichler D, Lessa I, Costa e Forti A, Franco LJ, LaPorte RE. Capture-recapture method to estimate lower extre-

- mity amputation rates in Rio de Janeiro, Brazil. *Pan Am J Public Health*. 2001;10(5):334-40.
21. Rzewuska M, de Azevedo-Marques JM, Coxon D, Zanetti ML, Zanetti AC, Franco LJ et al. Epidemiology of multimorbidity within the Brazilian adult general population: evidence from the 2013 National Health Survey (PNS 2013). *PLoS One*. 2017;12(2):e0171813.
22. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes *mellitus*: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46.
23. Saraya MA, Al-Fadhli MA, Qasem JA. Diabetic status of patients with leprosy in Kuwait. *J Infect Public Health*. 2012;5(5):360-5.
24. Costa AF, Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Costa MF, Silva RS et al. Burden of type 2 diabetes *mellitus* in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(2):e001197915.
25. Duncan BB, Schmidt MI, Cousin E, Moradi-Laken M, Passos VMA, França EB et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil – past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* (2017) 9:18.
26. Rosa RS, Schmidt MI, Duncan MI, Souza MFM, Lima AK, Moura L. Internações por diabetes *mellitus* como diagnóstico principal na rede pública do Brasil, 1999-2001. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(4):465-78.
27. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP et al. The costs of type 2 diabetes *mellitus* outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S137-40.
28. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes *mellitus*: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr*. 2013;167(9):808-15.
29. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2340-8.
30. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S44-7.
31. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
32. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.
33. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.

# Classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus*

## Conceito e classificação do diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. Atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 425 milhões de pessoas com DM mundialmente.<sup>1</sup> A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade.<sup>2</sup> A classificação do DM baseia-se em sua etiologia<sup>3,4</sup> (Quadro 1). Os fatores causais dos principais tipos de DM – genéticos, biológicos e ambientais – ainda não são completamente conhecidos.

### Diabetes *mellitus* tipo 1

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiência completa

na produção de insulina.<sup>5,6</sup> Estima-se que mais de 88 mil brasileiros tenham DM1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo, segundo a *International Diabetes Federation*.<sup>1</sup> Embora a prevalência de DM1 esteja aumentando, corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM. É mais frequentemente diagnosticado em crianças, adolescentes e, em alguns casos, em adultos jovens, afetando igualmente homens e mulheres. Subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente.

### Diabetes *mellitus* tipo 1A

Forma mais frequente de DM1, confirmada pela positividade de um ou mais autoanticorpos. Em diferentes populações, descreve-se forte associação com antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DR3 e DR4. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente conhecida, envolve, além da predisposição genética, fatores ambientais que desencadeiam a resposta autoimune. Entre as principais exposições ambientais associadas ao DM1 estão infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal.<sup>7,8</sup>

**Quadro 1.** Classificação etiológica do DM.

Tipos de diabetes	
1	DM tipo 1: - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células $\beta$ comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
2	DM tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina
3	DM gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
4	Outros tipos de DM: - Monogênicos (MODY); - Diabetes neonatal; - Secundário a endocrinopatias; - Secundário a doenças do pâncreas exócrino; - Secundário a infecções; - Secundário a medicamentos.

DM: diabetes *mellitus*; MODY: maturity-onset diabetes of the young.

Adaptado de American Diabetes Association, 2019.<sup>3</sup>

Os marcadores conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (*islet cell antibody*, ICA), autoanticorpo anti-insulina (*insulin autoantibody*, IAA), anticor-

po antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8).<sup>3</sup> Geralmente, esses au-



toanticorpos precedem a hiperglicemia por meses a anos, durante um estágio pré-diabético.<sup>6</sup> Quanto maior o número de autoanticorpos presentes e mais elevados seus títulos, maior a chance de o indivíduo desenvolver a doença. Na fase clinicamente manifesta do DM1, o início é, em geral, abrupto, podendo ser a cetoacidose diabética a primeira manifestação da doença em um terço dos casos.<sup>5</sup> Embora a maioria dos pacientes com DM1 tenha peso normal, a presença de sobrepeso e obesidade não exclui o diagnóstico da doença.

O DM1 é bem mais frequente na infância e na adolescência, mas pode ser diagnosticado em adultos, que podem desenvolver uma forma lentamente progressiva da doença, denominada *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA).

O Quadro 2 apresenta os estágios do DM1 autoimune propostos pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) para estadiamento, baseados nos níveis glicêmicos e na sintomatologia.<sup>3,6</sup> Na prática clínica, não se recomenda rotineiramente a investigação de autoimunidade com dosagem dos autoanticorpos.

**Quadro 2.** Estágios do DM tipo 1 e suas características.

	Estágios		
	1	2	3
<b>Autoimunidade</b>	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos	Anticorpos positivos
<b>Níveis glicêmicos para diagnóstico</b>	Normoglicemia: glicemia de jejum, TOTG e HbA1c normais	Disglicemia: níveis glicêmicos alterados, compatíveis com pré-diabetes (jejum entre 100 e 125 mg/dL, 2 horas no TOTG entre 140 e 199 mg/dL, ou HbA1c entre 5,7 e 6,4%)	Hiperglicemia evidente e de início recente, critérios clássicos para diagnóstico de DM (glicemia de jejum $\geq 126$ mg/dL, 2 horas no TOTG $\geq 200$ mg/dL, ou HbA1c $\geq 6,5\%$ )
<b>Sintomas</b>	Ausentes	Ausentes	Presentes

HbA1c: hemoglobina glicada; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; DM: diabetes mellitus.

\* Em pacientes sintomáticos, deve-se preferir diagnóstico pelas dosagens diretas de glicemia em vez da determinação de HbA1c.

Fonte: *American Diabetes Association*, 2019;<sup>3</sup> Insel *et al.*, 2015.<sup>6</sup>

## Diabetes mellitus tipo 1B

A denominação 1B, ou idiopático, é atribuída aos casos de DM1 nos quais os autoanticorpos não são detectáveis na circulação. O diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da negatividade dos autoanticorpos circulantes, de modo concomitante com a necessidade precoce de insulino-terapia plena. As recomendações terapêuticas são as mesmas do DM tipo 1A e não há evidências de riscos distintos para as complicações crônicas entre os subtipos.

## Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental.<sup>3,4</sup> Geralmente, o DM2 acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, aumento na sua incidência em crianças e jovens.<sup>9</sup> Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco. O desenvolvimento e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem concomitantemente com hiperglucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento

de lipólise e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula  $\beta$  pancreática.<sup>10,11</sup> Sua fisiopatologia, diferentemente dos marcadores presentes no DM1, não apresenta indicadores específicos da doença. Em pelo menos 80 a 90% dos casos, associa-se ao excesso de peso e a outros componentes da síndrome metabólica.

Na maioria das vezes, a doença é assintomática ou oligosintomática por longo período, sendo o diagnóstico realizado por dosagens laboratoriais de rotina ou manifestações das complicações crônicas. Com menor frequência, indivíduos com DM2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). Raramente a cetoacidose diabética consiste na manifestação inicial do DM2.<sup>12</sup>

Os consagrados fatores de risco para DM2 são: história familiar da doença, avançar da idade, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia. É mandatório para indivíduos com sinais e sintomas coleta de exames para confirmação diagnóstica de DM2. Ainda que assintomáticos, a presença de fatores de risco já impõe rastreamento para diagnóstico precoce. O Quadro 3 apresenta a proposta da ADA para rastreamento de DM2. Se a investigação laboratorial for normal, sugere-se repetição do rastreamento em intervalos de 3 anos ou mais frequentemente, se indicado.<sup>3</sup> Na presença de pré-diabetes, recomenda-se reavaliação anual.

**Quadro 3.** Indicação para rastreamento de DM2 em indivíduos assintomáticos.

<b>Critérios para rastreamento do DM2</b>
<p>Indivíduos com idade &lt; 45 anos; sugere-se rastreamento de DM2 em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e que apresentem mais um fator de risco para DM dentre os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-diabetes;</li> <li>• História familiar de DM (parente de primeiro grau);</li> <li>• Raça/etnia de alto risco para DM (negros, hispânicos ou índios Pima);</li> <li>• Mulheres com diagnóstico prévio de DMG;</li> <li>• História de doença cardiovascular;</li> <li>• Hipertensão arterial;</li> <li>• HDL-c &lt; 35 mg/dL e/ou triglicérides &gt; 250 mg/dL;</li> <li>• Síndrome de ovários policísticos;</li> <li>• Sedentarismo;</li> <li>• Acantose <i>nigricans</i>.</li> </ul>

DM: diabetes *mellitus*; DMG: diabetes *mellitus* gestacional; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Adaptado de *American Diabetes Association*, 2019.<sup>3</sup>

Desde 2017, a ADA vem propondo questionário de risco para DM2 na sua diretriz, que leva em consideração idade, sexo, história prévia de DMG ou hipertensão arterial, história familiar de DM2 e nível de atividade física.<sup>3</sup> Tal estratégia de identificação de risco já havia sido testada em outras populações.<sup>13</sup> Uma pontuação é dada para cada fator de risco, sendo um *score*  $\geq 5$  associado a risco aumentado para DM2. Trata-se de instrumento de rastreamento útil, de baixo custo, que pode ser empregado em larga escala no âmbito da saúde pública.

## Diabetes *mellitus* gestacional

A gestação consiste em condição diabetogênica, uma vez que a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina, com conse-

quente aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à insulina, podendo evoluir com disfunção das células  $\beta$ .<sup>14</sup> O DMG trata-se de uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação atual, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM.

O DMG traz riscos tanto para a mãe quanto para o feto e o neonato, sendo geralmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres da gestação. Pode ser transitório ou persistir após o parto, caracterizando-se como importante fator de risco independente para desenvolvimento futuro de DM2. A prevalência varia de 1 a 14% a depender da população estudada e do critério diagnóstico adotado. Vários fatores de risco foram associados ao desenvolvimento de DMG, conforme mostra o Quadro 4.

**Quadro 4.** Fatores de risco para DMG.

- Idade materna avançada;
- Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual;
- Deposição central excessiva de gordura corporal;
- História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau;
- Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;
- Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG;
- Síndrome de ovários policísticos;
- Baixa estatura (inferior a 1,5 m).

DMG: diabetes *mellitus* gestacional.

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015.

Um importante marco para o diagnóstico e o acompanhamento do DMG foi a publicação do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO).<sup>15</sup> Esse estudo incluiu cerca de 25 mil mulheres de nove países no terceiro trimestre de gestação, submetidas a teste oral de tolerância à glicose (TOTG), e comprovou que existe um progressivo e contínuo aumento do risco de complicações materno-fetais conforme se elevam os níveis de glicemia materna, tanto em jejum quanto na pós-sobrecarga, mesmo dentro de níveis até então considerados normais (não-DMG). O estudo verificou aumento de risco de parto cesáreo, recém-nascido com peso acima do percentil 90 e

hipoglicemia neonatal, dentre outras complicações, em decorrência do aumento dos níveis glicêmicos.

## Outras formas de diabetes *mellitus*

Pertencem a essa categoria todas as outras formas menos comuns de DM, cuja apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que provocou o distúrbio do metabolismo glicídico.<sup>3,16</sup> Estão aqui incluídos os defeitos genéticos que resultam na disfunção das células  $\beta$ , os defeitos genéticos na ação da insulina, as doenças do pâncreas exócrino e outras condições listadas no Quadro 5.

**Quadro 5.** Outras formas de DM.

<b>Defeitos genéticos na função da célula <math>\beta</math></b>	MODY 1 (defeitos no gene HNF4A) MODY 2 (defeitos no gene GCK) MODY 3 (defeitos no gene HNF1A) MODY 4 (defeitos no gene IPF1) MODY 5 (defeitos no gene HNF1B) MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1) Diabetes neonatal transitório Diabetes neonatal permanente DM mitocondrial Outras
<b>Defeitos genéticos na ação da insulina</b>	Resistência à insulina do tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall DM lipoatrófico Outras
<b>Doenças do pâncreas exócrino</b>	Pancreatite Pancreatectomia ou trauma Neoplasia Fibrose cística Pancreatopatia fibrocalculosa Outras
<b>Endocrinopatias</b>	Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Somatostatina Aldosteronoma Outras
<b>Diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos</b>	Determinadas toxinas Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticoides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas $\beta$ adrenérgicos Tiazídicos Interferon $\alpha$ Outras
<b>Infecções</b>	Rubéola congênita Citomegalovírus Outras
<b>Formas incomuns de DM autoimune</b>	Síndrome de Stiff-Man Anticorpos antirreceptores de insulina Outras
<b>Outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM</b>	Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Síndrome de Wolfram Ataxia de Friedreich Coreia de Huntington Síndrome de Laurence-Moon-Biedl Distrofia miotônica Síndrome de Prader-Willi Outras

MODY: maturity-onset diabetes of the young; DM: diabetes mellitus.

Adaptado de American Diabetes Association, 2017,<sup>3</sup> Lyra et al., 2016.<sup>16</sup>

As formas de DM associadas a defeitos genéticos na função das células  $\beta$  incluem *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), diabetes neonatal, diabetes mitocondrial e outras.

MODY é uma forma monogênica de DM e caracteriza-se por herança autossômica dominante, idade precoce de aparecimento (em geral, antes dos 25 anos) e graus variáveis de disfunção da célula  $\beta$ .<sup>17</sup> Estima-se que represente 1 a 2% de todos os casos de DM; na maioria das vezes, é diagnosticado inicialmente como DM1 ou DM2. É clínica e geneticamente heterogêneo, e pelo menos 13 subtipos de MODY já foram identificados, decorrentes de mutações em diferentes genes.<sup>17-20</sup> Os subtipos têm diferenças em idade de apresentação da doença, padrão de hiperglicemia, resposta ao tratamento e manifestações extrapancreáticas associadas. As causas mais comuns de MODY são derivadas de mutações nos genes HNF1A (MODY 3) e GCK (MODY 2). MODY 2 apresenta-se com hiperglicemia leve, encontrada desde o nascimento, e não progressiva, geralmente não requerendo tratamento com agentes orais ou insulina, sendo tratado exclusivamente com mudança de estilo de vida. Em vista do comportamento da hiperglicemia, leve e não progressiva, as complicações crônicas do DM são raras. Já indivíduos com MODY 3 apresentam falência progressiva da função das células  $\beta$ , o que resulta em hiperglicemia no decorrer da vida. Tal DM costuma ser diagnosticado na adolescência ou no adulto jovem, e a frequência de suas complicações crônicas, de forma semelhante à dos indivíduos com DM1 e DM2, é relacionada com o controle glicêmico. Indivíduos com MODY 3 têm sensibilidade à ação hipoglicemiante das sulfonilureias, sendo essa classe a medicação de escolha para esses indivíduos.

O diabetes neonatal é uma forma monogênica da doença, diagnosticado, normalmente, nos primeiros 6 meses de vida. Cerca de 50% dos casos são transitórios, ocorrendo a remissão em semanas ou meses, podendo o diabetes recidivar por volta da puberdade, e os demais são permanentes.<sup>21,22</sup> O diabetes neonatal transitório é, na maioria dos casos, associado a anormalidades no cromossomo 6q24. Os pacientes afetados apresentam baixo peso ao nascimento, e a hiperglicemia desenvolve-se nas primeiras semanas de vida. Indivíduos com diabetes neonatal permanente também têm peso reduzido ao nascimento, e a idade de aparecimento da hiperglicemia é variável, em geral nos primeiros 3 meses de vida. Habitualmente, o diabetes ocorre de maneira isolada, mas, em uma minoria dos casos, pode estar acompanhado de outras alterações em síndromes específicas. Em comparação com as pessoas com diabetes neonatal permanente, os pacientes com a forma transitória apresentam hiperglicemia em idade mais precoce, menor peso por ocasião do diagnóstico e necessitam de doses menores de insulina para o controle metabólico; existe, porém, considerável sobreposição do quadro clínico, não sendo possível, ao diagnóstico, definir se a forma é transitória ou permanente.

Mutações ativadoras nos genes KCNJ11 e ABCC8 que codificam, respectivamente, as subunidades Kir 6.2 e SUR 1 do canal de potássio sensível ao trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) são causas de diabetes neonatal transitório e permanente. Mutações no gene KCNJ11 em heterozigose respondem por cerca de 30 a 40% dos casos de dia-

betes neonatal permanente e menos de 10% das ocorrências de diabetes neonatal transitório, enquanto mutações no gene ABCC8 ocasionam mais frequentemente diabetes neonatal transitório. Em pacientes com mutações nos genes KCNJ11 e ABCC8, é possível, em aproximadamente 80% dos casos, a utilização de sulfonilureia com boa resposta terapêutica. Ainda, mutações em vários outros genes (INS, GCK, PLAGL1 etc.) são causas de diabetes neonatal.

Outras causas de DM incluem defeitos genéticos na ação da insulina, decorrentes de mutações no gene do receptor de insulina, e doenças do pâncreas exócrino, como pancreatite, trauma, pancreatectomia e carcinoma pancreático. Além disso, endocrinopatias com aumento de hormônios contrarreguladores da ação da insulina, entre os quais hormônio de crescimento, cortisol e glucagon, podem provocar DM. Diferentes medicamentos são associados a alterações no metabolismo da glicose por meio de diminuição da secreção ou da ação da insulina. Os exemplos mais comuns são os glicocorticoides, o ácido nicotínico e os antipsicóticos atípicos.

## Diagnóstico de diabetes mellitus

Na história natural do DM, alterações fisiopatológicas precedem em muitos anos o diagnóstico da doença. A condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM, denomina-se pré-diabetes.<sup>3</sup> A resistência à insulina já está presente e, na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis, ela evolui frequentemente para a doença clinicamente manifesta e associa-se a risco aumentado de doença cardiovascular e complicações. Na maioria dos casos de pré-diabetes ou diabetes, a condição é assintomática e o diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais.

As categorias de tolerância à glicose são definidas com base nos seguintes exames:<sup>3</sup>

- Glicemia em jejum: coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas;
- TOTG: previamente à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia; coleta-se outra, então, após 2 horas da sobrecarga oral. Importante reforçar que a dieta deve ser a habitual e sem restrição de carboidratos pelo menos nos 3 dias anteriores à realização do teste. Permite avaliação da glicemia após sobrecarga, que pode ser a única alteração detectável no início do DM, refletindo a perda de primeira fase da secreção de insulina;
- Hemoglobina glicada (HbA1c): oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses e ao sofrer menor variabilidade dia a dia e independe do estado de jejum para sua determinação. Vale reforçar que se trata de medida indireta da glicemia, que sofre interferência de algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e uremia, nas quais é preferível diagnosticar o estado de tolerância à glicose com base na dosagem glicêmica direta. Outros fatores, como idade e etnia, também podem interferir no resultado da HbA1c. Por fim, para que possa

ser utilizada no diagnóstico de DM, a determinação da HbA1c deve ocorrer pelo método padronizado no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (disponível em: <http://www.ngsp.org/certified.asp> [acesso em 27 maio 2019]).

A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, idealmente o mesmo exame alterado em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos

de hiperglicemia.<sup>3</sup> Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem ser submetidos à dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem caso se verifique glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL. Os valores de normalidade para os respectivos exames, bem como os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos e adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), encontram-se descritos no Quadro 6.

**Quadro 6.** Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM,<sup>3</sup> adotados pela SBD.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
<b>Normoglicemia</b>	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. <sup>2</sup>
<b>Pré-diabetes ou risco aumentado para DM</b>	$\geq 100$ e < 126*	$\geq 140$ e < 200 <sup>#</sup>	–	$\geq 5,7$ e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
<b>Diabetes estabelecido</b>	$\geq 126$	$\geq 200$	$\geq 200$ com sintomas inequívocos de hiperglicemia	$\geq 6,5$	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

OMS: Organização Mundial da Saúde; HbA1c: hemoglobina glicada; DM: diabetes mellitus.

\* Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

<sup>#</sup> Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

As categorias de pré-diabetes, além de conferirem risco aumentado para desenvolvimento de DM, também estão associadas a maior risco de doença cardiovascular e complicações crônicas.<sup>3</sup>

Os critérios diagnósticos para DM1 são semelhantes aos utilizados no DM2. No primeiro caso, porém, comumente a sintomatologia já chama muito mais a atenção do clínico do que no segundo caso.

## Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

Embora não exista consenso sobre a melhor estratégia de rastreamento e diagnóstico do DMG, as recomendações mais aceitas internacionalmente,<sup>23-25</sup> propostas por várias sociedades científicas, inclusive pela SBD, estão resumidas no Quadro 7.

No primeiro trimestre da gestação, idealmente na primeira consulta de pré-natal, sugere-se investigar DM preexistente por meio dos exames habituais. Gestantes com diagnóstico de DM no primeiro trimestre da gestação (critérios diagnósticos de DM em não gestantes) devem ser consideradas tendo DM preexistente; elas apresentam maior risco de malformações fetais e outras complicações gestacionais e neonatais. Vale ressaltar que o valor de corte da glicemia em jejum durante a gestação difere do considerado normal para não gestantes, sendo < 92 mg/dL em qualquer fase da gestação. Valores entre 92 e 126 mg/dL são diagnósticos de DMG em qualquer fase da gestação.

Sugere-se que toda mulher sem diagnóstico reconhecido de DM francamente manifesto ou DMG seja submetida a TOTG com 75 g de glicose após jejum calórico mínimo de 8 horas, entre 24 e 28 semanas de gestação, com coleta de glicose em



jejum, 1 e 2 horas após sobrecarga, conforme recomendação da IADPSG e da OMS. É importante reforçar a manutenção de dieta sem restrição de carboidratos nos 3 dias anteriores ao exame, sendo um único valor alterado no teste suficiente para o diagnóstico de DMG. Outras sociedades médicas não apoiam os valores de corte descritos no Quadro 7 para diagnóstico de DMG, não havendo consenso até o momento.<sup>26-28</sup>

HAPO<sup>15</sup> foi um estudo observacional de grande relevância para a reanálise de pontos de corte em diagnóstico de DMG, tendo como objetivo determinar o ponto de corte que conferia risco aumentado de desfechos indesejados maternos, fetais e neonatais. O estudo motivou diversas sociedades médicas e organizações de saúde a reavaliar seus critérios diagnósticos de DMG. Como era de esperar, entretanto, adotando-se os novos critérios propostos pela IADPSG e pela OMS, a prevalência estimada de DMG aumenta para cerca de 20% e torna-se uma preocupação bastante relevante para a saúde pública.<sup>3</sup>

Estudo recente acompanhou 1.750 gestantes na Espanha e comparou a prevalência de DMG com base nos atuais critérios diagnósticos de DMG propostos pela IADPSG e nos antigos.<sup>29</sup> A prevalência de DMG foi 3,5 vezes maior segundo os novos critérios (35,5% *versus* 10,6%), tendo sido confirmados melhores desfechos gestacionais e neonatais, uma vez que essas mulheres foram submetidas a tratamento antidiabético em níveis mais baixos de glicemia. Houve redução dos casos de hipertensão gestacional (de 14,6%), prematuridade (de 10,9%), parto cesáreo (de 23,9%), recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (de 6,5%) e internações em unidade de terapia intensiva (UTI) (de 24,4%), bem como 9% de redução em Apgar < 7 no primeiro minuto de vida. Análise farmacoeconômica confirmou a boa relação custo-efetividade do novo critério diagnóstico para DMG, especialmente pela redução de cesáreas e internações em UTI.<sup>30</sup>

**Quadro 7.** Recomendações para rastreamento e diagnóstico de DMG e DM franco na gestação de acordo com a *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) e a OMS,<sup>3,23,25</sup> também adotadas pela SBD.

Na primeira consulta de pré-natal, recomenda-se avaliar as mulheres quanto à presença de DM prévio, não diagnosticado e francamente manifesto. O diagnóstico de DM será feito se um dos testes a seguir apresentar-se alterado:

- Glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose  $\geq 200$  mg/dL;\*;
- HbA1c  $\geq 6,5\%$ ;
- Glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL na presença de sintomas;
- Confirmação será feita pela repetição dos exames alterados, na ausência de sintomas.

Sugere-se que seja feita dosagem de glicemia de jejum em todas as mulheres na primeira consulta de pré-natal.

Mulheres sem diagnóstico de DM, mas com glicemia de jejum  $\geq 92$  mg/dL, devem receber diagnóstico de DMG.

Toda mulher com glicemia de jejum < 92 mg/dL inicial deve ser submetida a teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra entre 24 e 28 semanas de gestação, sendo o diagnóstico de diabetes gestacional estabelecido quando no mínimo um dos valores a seguir encontrar-se alterado:

- Glicemia em jejum  $\geq 92$  mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga  $\geq 180$  mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga  $\geq 153$  mg/dL.

DM: diabetes *mellitus*; DMG: diabetes *mellitus* gestacional.

\* Critério adotado pela OMS.

# Critério adotado pela IADPSG.

## Referências bibliográficas

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017 [acesso em 2019 maio 29]. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN/](https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/). <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
2. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Genebra; 2016 [acesso em 2017 jun. 27]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf).
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S1-193.
4. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017;66(2):241-55.
5. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-54.
6. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015;38(10):1964-74.
7. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. Ann N Y Acad Sci. 2008;1150:1-13.
8. Kempainen KM, Ardisson AN, Davis-Richardson AG, Fagen JR, Gano KA, León-Novelo LG et al. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(2):329-32.

9. Rao PV. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *J Endocrinol Metab*. 2015;19(Suppl 1):S47-50.
10. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
11. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835.
12. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med*. 2004;164(17):1925-31.
13. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(2):67-72.
14. Negrato CA, Zajdenverg L, Montenegro Júnior RM. Diabetes melito e gestação. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 716-29.
15. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
16. Lyra R, Azevedo Junior LGG, Diniz ET, Ibiapina GR, Veloso IGL, Frasso K et al. Diabetes melito: classificação e diagnóstico. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 641-56.
17. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878-84.
18. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisley R et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012;55(1):123-7.
19. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One*. 2012;7(6):e37423.
20. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):47-64.
21. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2-12.
22. Greeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):519-32.
23. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):341-63.
24. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
25. Li-Zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, Shu-Bin H, Zi-Lian W, Adrian SD et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(5):e023014.
26. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Washington (DC); 2013 Aug. 11 p. (ACOG Practice Bulletin, 137.)
27. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline [NG3]. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. 2015 Feb [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
28. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Diagnosing gestational diabetes mellitus [Internet]. 2013 Mar [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <https://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/final-statement.aspx>.
29. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2442-50.
30. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care*. 2012;35(3):529-35.

# Aspectos técnicos e laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento do diabetes *mellitus*

## CrITÉRIOS diagnÓsticos para diabetes *mellitus*

O diagnóstico laboratorial do diabetes *mellitus* (DM) pode ser realizado por meio de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Não existem outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade. Os valores adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para cada

um desses parâmetros são os mesmos recomendados pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) e encontram-se descritos na Tabela 1.<sup>1</sup>

A necessidade de realizar o diagnóstico de DM com esses testes advém de sua validação clínica por meio de desfechos clínicos. Nas últimas quatro décadas, os critérios diagnósticos passaram por diversas modificações, exatamente devido ao surgimento de novas evidências referentes à associação de valores cada vez menores de glicemia a risco de complicações micro e macrovasculares. Algumas dessas mudanças encontram-se no breve histórico descrito no Quadro 1.<sup>2-5</sup>

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.<sup>1</sup>

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

**Quadro 1.** Breve histórico dos valores de corte de exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de DM.\*<sup>2-5</sup>

<b>NDDG (1979)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>DM: glicemia de jejum em 140 mg/dL (7,9 mmol/L) ou glicemia pós-TOTG em 200 mg/dL (11,1 mmol/L);</li><li>Tolerância à glicose diminuída (IGT): glicemia pós-TOTG de 140 a 199 mg/dL (7,8 a 11,1 mmol/L);</li><li>TOTG é considerado o principal exame no diagnóstico de DM.</li></ul>
<b>ADA (1997)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Diminuição do ponto de corte de 140 para 126 mg/dL (7 mmol/L);</li><li>A ADA considera a glicemia de jejum o principal exame no diagnóstico de DM;</li><li>O termo “glicemia de jejum alterada” passa a ser introduzido (IFG) para valores de 110 a 126 mg/dL (6,1 a 7,0 mmol/L) em jejum.</li></ul>
<b>ADA (2004)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Diminuição do ponto de corte de 110 para 100 mg/dL (6,1 para 5,5 mmol/L) para glicemia de jejum.</li></ul>
<b>ADA (2010)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Introdução da recomendação de HbA1c para diagnóstico.</li></ul>

ADA: *American Diabetes Association*; DM: diabetes *mellitus*; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; IGT: *impaired glucose tolerance*; IFG: *impaired fasting glucose*; NDDG: *National Diabetes Data Group*; HbA1c: hemoglobina glicada.

\* Este histórico resumido tem fins ilustrativos, podendo omitir alguns valores intermediários na evolução temporal dos limiares diagnósticos.

A seguir, serão abordados detalhes técnicos de cada um desses exames.

## Glicemia

A glicemia tem sido utilizada por muitas décadas como critério de definição para DM. Esta seção apresenta aspectos técnicos da dosagem, portanto não será feita distinção entre glicemia de jejum e pós-sobrecarga no aspecto metodológico.

## Aspectos pré-analíticos

Na prática clínica e laboratorial, os principais desafios quanto à precisão da dosagem de glicose são os erros pré-analíticos. Eles se devem, principalmente, à sua metabolização no tubo de coleta. Dessa forma, tanto o tipo de tubo utilizado como o processamento da amostra até a sua análise podem influenciar os níveis de glicose mensurados.

Após a coleta de sangue, a glicose é metabolizada pelos eritrócitos, o que ocasiona queda dos seus níveis em torno

de 10% por hora. Para minimizar o impacto desse processo, diversas medidas podem ser tomadas, conforme o Quadro 2. Se forem utilizados tubos de soro, é preciso dar especial atenção ao processamento rápido da amostra após a coleta. Se for utilizado um inibidor de metabolização, como o fluoreto de sódio (NaF), ainda assim ocorre glicólise dentro do tubo, mas

de forma mais lenta (cerca de 10% a cada 3 horas). Os tubos com fluoreto, por sua estabilidade discretamente maior, são muito utilizados no TOTG, visto que, muitas vezes, as amostras de jejum serão processadas com as demais, devendo-se somar o tempo de duração do teste àquele já previsto para o transporte das amostras.<sup>6,7</sup>

**Quadro 2.** Estabilidade da amostra para dosagem de glicemia conforme o método de coleta.<sup>6,7</sup>

Tubos de soro com gel (tampa vermelha com faixa amarela)	Devem ser centrifugados em até 2 horas após a coleta
Tubos de soro secos (tampa vermelha)	Devem ser centrifugados e manipulados em até 2 horas após a coleta
Tubos com fluoreto (tampa cinza)	Devem ser centrifugados em até 3 a 4 horas após a coleta

Existem diversos outros tipos de tubos que podem ser usados para a coleta de glicemia, como os de NaF/citrato/ácido etilendiaminotetracético (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA), que conferem à amostra tempos consideravelmente maiores de estabilidade. Sua utilização, entretanto, não é rotineira no meio clínico, dando-se mais ênfase ao processamento da amostra após a coleta.<sup>8</sup>

## Aspectos analíticos

A glicose é geralmente determinada por métodos enzimáticos, como glicose-oxidase e hexoquinase. Um dos mais aplicados atualmente é o método da hexoquinase, no qual a glicose é fosforilada por essa enzima na presença de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). Dessa reação se originam produtos como glicose-6-fosfato e difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP). A glicose-6-fosfato, por sua vez, é oxidada por glicose-6-fosfato desidrogenase (G6P-DH), sendo transformada em gluconato-6-fosfato, que ocasiona a redução de NAD<sup>+</sup> para NADH. Essa reação causa aumento da absorbância a 340 nm, que é o parâmetro diretamente analisado pelo método, por ser diretamente proporcional à concentração de glicose.<sup>6</sup> Os métodos atuais são bastante robustos e não requerem precauções adicionais, exceto aquelas referentes a erros pré-analíticos.

## Hemoglobina glicada

A HbA1c era empregada até a década passada apenas no seguimento de pacientes com DM, pois é o melhor parâ-

tro preditor de complicações crônicas. Essa extensa validação da HbA1c no seguimento do DM é oriunda, basicamente, de dois estudos: o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT),<sup>9</sup> que analisou pacientes com DM tipo 1 (DM1), e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS),<sup>10</sup> que avaliou indivíduos com DM tipo 2 (DM2).

A quantidade de dados referentes ao uso da HbA1c, provenientes de diferentes estudos e de inúmeros centros ao redor do mundo, gerou a necessidade de harmonização dos diferentes métodos de dosagem. Para esse fim foi criado, nos Estados Unidos da América, o *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), disponível em: [www.ngsp.org](http://www.ngsp.org) (acesso em 27 jun 2017).

O objetivo do NGSP é, por meio de um esforço contínuo, tornar todos os métodos rastreáveis por aqueles utilizados no DCCT e no UKPDS. Para isso, certifica fabricantes de ensaios de HbA1c e laboratórios, a fim de garantir a homogeneidade metodológica.<sup>11</sup> A padronização também busca harmonizar os métodos aos padrões da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), que pode ser acessada em: [www.ifcc.org](http://www.ifcc.org) (acesso em 27 jun 2017). A IFCC utiliza mmol/mol como unidade de mensuração da HbA1c (correspondendo à quantidade de HbA1c em mmol em relação à quantidade total de Hb em mol). Assim, além de padronizar os métodos disponíveis no mercado, o NGSP também fornece ferramentas que permitem comparar as duas unidades.<sup>11</sup> Alguns exemplos de conversão com valores inteiros de HbA1c encontram-se descritos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Conversão dos valores de HbA1c entre unidades do NGSP (%) e da IFCC (mmol/mol).<sup>11</sup>

NGSP HbA1c (%)	IFCC HbA1c (mmol/mol)
5	31
6	42
7	53
8	64
9	75
10	86
11	97
12	108

NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*; IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; HbA1c: hemoglobina glicada.

## Aspectos pré-analíticos

A HbA1c é dosada em sangue total, sendo coletada em tubo com anticoagulante EDTA (tampa roxa), e apresenta estabilidade consideravelmente maior do que a glicemia. Esse aspecto, inclusive, é apontado como uma das grandes vantagens de sua utilização no diagnóstico de DM. O jejum não é necessário e a amostra pode ser coletada em qualquer horário do dia. Apresenta baixa variabilidade biológica individual e não é afetada por estresse agudo.<sup>12</sup>

Uma vez coletadas, as amostras de sangue são estáveis em temperatura ambiente por até 24 horas e por até 7 dias sob refrigeração. O congelamento da amostra, entretanto, torna-a inviável para análise.<sup>7</sup>

## Aspectos analíticos

### Principais métodos disponíveis

Os principais métodos disponíveis para dosagem de HbA1c encontram-se descritos a seguir. Cada um apresenta particularidades de desempenho e custo. É importante ressaltar que todos os métodos padronizados pelo NGSP têm resultado clínico satisfatório e podem ser utilizados normalmente na prática clínica, ou seja, apresentam estimativa equivalente da glicemia média.<sup>13</sup> Não há uma regra prática para saber se um método é padronizado pelo NGSP apenas pelo nome da técnica utilizada. Somente consultando detalhadamente o nome do fabricante e o modelo do ensaio na listagem constantemente atualizada do NGSP será possível certificar-se de ter em mãos um método rastreável.<sup>14</sup>

### Cromatografia de troca iônica

O método de cromatografia líquida de alta eficiência (*high performance liquid chromatography*, HPLC) por troca iônica (ou troca catiônica) consiste na separação das diferentes formas de hemoglobina de acordo com a carga da molécula. Além de ser o método-padrão do DCCT, tem como vantagem a análise de diversas formas de hemoglobina além de HbA1c e HbA total. Isso pode ser particularmente vantajoso na presença de formas variantes de hemoglobina.<sup>15</sup>

### Cromatografia por afinidade

A cromatografia por afinidade (ou afinidade por boronato) é uma forma de HPLC na qual o grupo cisdiol da glicose ligada à HbA1c liga-se a derivados do ácido borônico que estão imobilizados em resina. O restante da hemoglobina não glicada é eluído e mensurado como o primeiro pico do cromatograma. Posteriormente, a HbA1c ligada à resina é eluída, sendo possível, assim, mensurar a fração glicada da hemoglobina.

Esse método faz apenas a distinção entre hemoglobina glicada e não glicada. Apesar de não permitir a visualização de outras formas de hemoglobina, a cromatografia por afinidade não sofre interferência das formas variantes mais comuns de hemoglobina. Apresenta menor custo em relação à cromatografia de troca iônica.<sup>15</sup>

### Imunoensaio de inibição turbidimétrica

Consiste em um método imunoturbidimétrico que utiliza anticorpos específicos para HbA1c, ligando-se à região da cadeia  $\beta$  da hemoglobina próxima ao sítio de glicação. Como as variantes de hemoglobina de maior prevalência na população encontram-se em regiões mais afastadas da cadeia, não interferem no ensaio. Além disso, os métodos imunoturbidimétricos possuem baixo custo e podem ser realizados em analisadores bioquímicos automatizados.<sup>15</sup>

### Interferentes

#### Hemoglobinas variantes

A presença de hemoglobinas variantes pode afetar de maneira heterogênea os diferentes métodos disponíveis para avaliação de HbA1c. Hemoglobinopatias são a forma mais comum de mutação genética pontual no ser humano. Dessa maneira, existem mais de 1.700 formas diferentes de hemoglobina variante.<sup>16,17</sup> Isso impossibilita que todas sejam contempladas quando métodos de dosagem de HbA1c são desenvolvidos. No entanto, a interação da maioria dos métodos padronizados pelo NGSP com as formas mais comuns de hemoglobina variante é bem conhecida, conforme ilustrado no Quadro 3.<sup>18</sup>

**Quadro 3.** Métodos de HbA1c certificados pelo NGSP e interferências conhecidas das variantes de hemoglobina.

Nome do ensaio	Método	Interferências				
		HbC	HbS	HbE	HbD	HbF
Abbott Architect c Enzymatic	Enzimático	Ø	Ø	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>a</sup>
Alere Afinion	Afinidade por boronato	Ø	Ø	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Arkray ADAMS HbA1c HA-8180V (Menarini)	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Ø	Ø	HbA1c não é quantificada	HbA1c não é quantificada	Ø (se proporção de HbF < 30%)
Beckman AU System	Imunoensaio	Aumento de HbA1c	Aumento de HbA1c	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Beckman Synchron System	Imunoensaio	Ø	Ø	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>



Nome do ensaio	Método	Interferências				
		HbC	HbS	HbE	HbD	HbF
Bio-Rad D-10 (HbA1c Program)	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø (se proporção de HbF < 10%)
Bio-Rad D-100 (HbA1c Program)	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Ø	Ø	Ø	Ø	—
Bio-Rad Variant II NU	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø (se proporção de HbF < 10%)
Bio-Rad Variant II Turbo	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Ø	Ø	Aumento de HbA1c	Aumento de HbA1c	Ø (se proporção de HbF < 5%)
Bio-Rad Variant II Turbo 2.0	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø (se proporção de HbF < 25%)
Ortho Clinical Vitros	Imunoensaio	Ø	Ø	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Polymer Technology Systems A1cNow	Imunoensaio	Aumento de HbA1c	Aumento de HbA1c	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Roche Cobas Integra (geração 2)	Imunoensaio	Ø	Ø	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Roche/Hitachi (Tina-Quant II)	Imunoensaio	Ø	Ø	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Sebia Capillarys 2 Flex Piercing	Eletroforese por capilar	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø (se proporção de HbF < 15%)
Siemens Advia HbA1c (versão nova)	Imunoensaio	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>a</sup>	Sem dados disponíveis <sup>a</sup>	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Siemens DCA 2000/Vantage	Imunoensaio	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø (se proporção de HbF < 10%)
Siemens Dimension	Imunoensaio	Ø	Ø	Ø	Ø	Sem dados disponíveis <sup>b</sup>
Tosoh G7	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Diminuição de HbA1c	Ø	Diminuição de HbA1c	Ø	Ø (se proporção de HbF ≤ 30%)
Tosoh G8	Cromatografia de troca iônica (HPLC)	Diminuição de HbA1c	Diminuição de HbA1c	Diminuição de HbA1c	Diminuição de HbA1c	Ø (se proporção de HbF ≤ 30%)
Trinity (Primus) HPLC (Affinity)	Afinidade por boronato	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø (se proporção de HbF < 15%)

HPLC: *high performance liquid chromatography*; HbA1c: hemoglobina glicada; Ø: sem interferência.

<sup>a</sup> Na ausência de dados específicos, pode-se considerar, em geral, que imunoensaios não têm interferência significativa de HbE e HbD, pois essas substituições na cadeia estão distantes da porção N-terminal da cadeia β de hemoglobina.

<sup>b</sup> Na ausência de dados específicos, pode-se considerar, em geral, que tanto imunoensaios quanto métodos de afinidade por boronato sofrem interferência de HbF quando seus *novels* encontram-se acima de 10 a 15%.

Na maioria das vezes, a presença de hemoglobinopatias não invalida o resultado de HbA1c. É importante que o clínico esteja sempre em estreito contato com o laboratório, para que os casos complexos sejam analisados em conjunto. Em grande parte dos casos, as hemoglobinopatias presentes em heterozigose não inviabilizam a utilização da HbA1c.

Nas formas raras homozigotas de hemoglobina anormal (CC, SS, EE etc.), porém, não há HbA presente. O valor de HbA1c, portanto, não pode ser quantificado. A vida útil dos eritrócitos é altamente variável nessas condições. O método de afinidade por boronato poderia até fornecer um valor mensurado de HbA1c nesses casos, se o laboratório não estiver ciente da ocorrência de hemoglobinopatia, mas ele, na verdade, não corresponderá à HbA1c, e, sim, a outras formas de Hb glicada. Esse valor não teria significado clínico porque sua conexão

com a glicemia média do período de vida da hemácia seria perdida. Nessas situações, a frutossamina pode ser indicada para monitorar a glicemia.<sup>7</sup>

### Outros interferentes

Interferentes que diminuem a dosagem de HbA1c são anemia hemolítica ou estados hemorrágicos, que reduzem o tempo de vida útil das hemácias, ou, ainda, vitaminas C e E em altas doses (por exemplo, vitamina C acima de 20 g/dia), pois podem inibir a glicação da hemoglobina.<sup>19</sup>

Podem elevar os níveis de HbA1c os seguintes interferentes: hipertrigliceridemia grave (níveis acima de 2.000 mg/dL podem afetar a turbidez da amostra), hiperbilirrubinemia (em níveis muito elevados, acima de 50 mg/dL), alcoolismo crônico

(pela ligação do acetaldeído à hemoglobina, o que pode elevar o nível de HbA1), ingestão crônica de salicilatos (3 a 6 g/dia), anemia ferropriva, fenobarbital (elevando a reatividade da glicose à hemoglobina) e insuficiência renal (por meio da hemoglobina carbamylada).

## Outros exames utilizados para o controle glicêmico

Outros exames podem ser utilizados no acompanhamento do DM, alguns deles de forma análoga à HbA1c, ou seja, como estimativas da glicemia média por determinado período de tempo. Nenhum desses exames, entretanto, é validado para o diagnóstico de DM. Além disso, exames como glicemia pós-prandial, frutossamina, 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) e albumina glicada pretendem acrescentar informação à estimativa da glicemia média e/ou mensurar a variabilidade glicêmica. Esse conceito tem ganhado força no que diz respeito à modulação do risco cardiovascular no DM,<sup>20</sup> mas, por enquanto, não tem aplicabilidade no diagnóstico da doença.

### Glicemia pós-prandial

Após a publicação do estudo Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE), em 1999, que abordou o papel da glicemia 2 horas após TOTG como fator de risco cardiovascular,<sup>21</sup> houve diversos esforços científicos no sentido de extrapolar esse papel para a glicemia pós-prandial, tentando-se, inclusive, transformá-la em alvo terapêutico no tratamento do DM2. Estudos como o HEART2D demonstraram que o tratamento da glicemia pós-prandial não tem efeito benéfico no desfecho cardiovascular.<sup>22</sup> Uma das grandes dificuldades é estabelecer valores de referência adequados para a glicemia pós-prandial. Por essa razão, a glicemia pós-prandial não tem nenhum papel no diagnóstico do DM.

### Frutossamina

Frutossamina é o nome genérico dado a todas as proteínas glicadas. Os termos “frutossamina” e “proteína glicada” podem

ser utilizados de maneira equivalente. Elas são formadas pela reação não enzimática da glicose com os grupos amina das proteínas. Do total de proteínas glicadas, 80% correspondem à albumina. O raciocínio, em sua interpretação, é análogo ao considerado para as demais proteínas glicadas. O padrão de normalidade aplicado pela maioria dos laboratórios, entretanto, não apresenta a extensa validação por estudos prospectivos realizados para a HbA1c.<sup>23</sup>

A frutossamina vem sendo tradicionalmente utilizada como alternativa à HbA1c quando esta apresenta problemas metodológicos. Essa conduta, porém, deve idealmente ser adotada apenas quando se esgotam as possibilidades de contornar esses problemas (por exemplo, no homozigoto para hemoglobinas variantes). Para o diagnóstico de DM, a frutossamina não é validada e, portanto, não deve ser utilizada.

### 1,5-anidroglicitol

O 1,5-AG ocorre de maneira natural no organismo e é estruturalmente similar à glicose. É filtrado pelos rins, sendo 99,9% dele reabsorvido pelos túbulos renais. Quando a glicemia é maior do que o limiar renal, a glicose inibe a reabsorção de 1,5-AG, portanto os níveis desse marcador são inversamente proporcionais aos da hiperglicemia. Desse modo, 1,5-AG é um marcador promissor no que se refere à variabilidade glicêmica, pois se correlaciona com excursões glicêmicas de curto prazo.<sup>24-27</sup> Como não há, entretanto, padrões de referência estabelecidos, não existem metas terapêuticas claras sobre esse tipo de marcador; assim, não há, também, nenhuma indicação de seu uso para o diagnóstico de DM.

### Albumina glicada

A dosagem de albumina glicada funciona de maneira análoga à de HbA1c, com a desvantagem de não apresentar validação com desfechos a longo prazo. A variabilidade da albumina glicada correlaciona-se, em alguns estudos, com desfechos renais, por exemplo, mesmo em pacientes bem controlados. Apresenta correlação variável com a HbA1c.<sup>28</sup> Assim como a frutossamina e o 1,5-AG, a albumina glicada não tem aplicação no diagnóstico de DM.

## Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. 2: Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S5-10.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-9.
6. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006.
7. Mayo Clinic. Home page [Internet]. [accessed 2019 Aug 27]. Available from: <http://www.mayocliniclabs.com>.
8. Fobker M. Stability of glucose in plasma with different anticoagulants. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(7):1057-60.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
10. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or

- metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310(6972):83-8.
11. National Glycohemoglobin Standardization Program. IFCC standardization of HbA1c [Internet]. 2010 [accessed 2019 Aug 27]. Available from: <http://www.ngsp.org/ifccngsp.asp>.
12. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
13. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-8.
14. National Glycohemoglobin Standardization Program. List of NGSP certified methods [Internet]. 2017 Jun [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>.
15. Jia W. Standardising HbA1c-based diabetes diagnosis: opportunities and challenges. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(3):343-55.
16. HbVar: a database of human hemoglobin variants and thalassemias [Internet]. [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter>.
17. Giardine B, Borg J, Viennas E, Pavlidis C, Moradkhani K, Joly P et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D1063-9.
18. National Glycohemoglobin Standardization Program. HbA1c assay interferences [Internet]. 2016 Dec [accessed 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.ngsp.org/interf.asp>.
19. Krone CA, Ely JT. Ascorbic acid, glycation, glycohemoglobin and aging. *Med Hypotheses*. 2004;62(2):275-9.
20. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349-54.
21. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
22. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009;32(3):381-6.
23. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem*. 1987;33(12):2153-63.
24. McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gautille T et al. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1859-65.
25. Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S et al. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1214-9.
26. Nguyen TM, Rodriguez LM, Mason KJ, Heptulla RA. Serum 1,5-anhydroglucitol (Glycomark) levels in children with and without type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(4):214-9.
27. Seok H, Huh JH, Kim HM, Lee BW, Kang ES, Lee HC et al. 1,5-anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2015;39(2):164-70.
28. Park SB, Kim SS, Kim JJ, Nam YJ, Ahn KH, Kim JH et al. Variability in glycated albumin levels predicts the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2017;31(6):1041-6.

# Metas glicêmicas para adultos, gestantes e crianças

## Introdução

É objetivo do tratamento do paciente com diabetes *mellitus* (DM) o bom controle metabólico, diminuindo, assim, os riscos de complicações micro e macrovasculares. Na prática, como monitorar o controle glicêmico? No arsenal disponível à avaliação do controle glicêmico, encontram-se a hemoglobina glicada (HbA1c), as glicemias capilares diárias (que permitem o cálculo da glicemia média estimada), o desvio-padrão da média da glicemia (que ilustra a variabilidade glicêmica) e o tempo no alvo, isto é, aquele em que o paciente esteve dentro da faixa recomendada de glicemia. O papel de cada um desses fatores na avaliação do controle glicêmico de indivíduos com diabetes *mellitus* tipos 1 e 2 (DM1 e DM2) é discutido a seguir, apresentando-se as particularidades por faixa etária, quando pertinente.

## Metas glicêmicas para indivíduos com diabetes *mellitus*

### Hemoglobina glicada

Desde o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), a HbA1c é considerada o exame padrão-ouro para avaliar o controle metabólico do indivíduo com DM1, já que ficou consistentemente demonstrada a relação entre níveis aumentados e risco de complicação microvascular (nível de evidência A). Aqueles que apresentaram os valores mais baixos de HbA1c, próximos de 7%, também mensuraram mais vezes a glicemia capilar (sete vezes ao dia) e apresentaram glicemia média de 163 mg/dL, confirmando a necessidade de monitorização mais intensiva para alcance dos objetivos glicêmicos. A determinação da HbA1c possibilita estimar quão elevadas as glicemias estiveram nos últimos 3 a 4 meses. Tal estimativa torna-se possível pelo fato de a glicose sanguínea ligar-se de maneira irreversível à hemoglobina durante o período de vida da hemácia, que tem essa duração. A porcentagem da hemoglobina que sofreu glicação será tanto maior quanto maior a concentração de glicose sanguínea. Esse resultado expresso em porcentagem refere-se à média das glicemias diárias, sendo 50% correspondente ao mês que precedeu o exame, 25% ao mês anterior à coleta e 25% ao terceiro e quarto meses anteriores (D). Assim, o valor de HbA1c obtido corresponderá, sobretudo, ao controle glicêmico do último mês e, secundariamente, dos 2 a 3 meses precedentes.

Durante anos, acreditou-se que os alvos da HbA1c deveriam variar conforme a faixa etária, especialmente para crianças, sendo maiores para lactentes e progressivamente menores para crianças em idade escolar e na adolescência. Isso decorreu da observação de que, no DCCT, os adolescentes no grupo de terapia intensiva atingiram HbA1c de 8,1%, enquanto os adultos, 7,1%. A partir disso foram feitas recomendações de valores de HbA1c para adolescentes e, posteriormente, adaptações para crianças, com valores de corte mais altos, especialmente para crianças menores de 5 anos, cujo alvo ficou estabelecido em  $\leq 8,5\%$ . No entanto, em 2009, o consenso da Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD) recomendou que o alvo de HbA1c para qualquer criança ou adolescente com idade inferior a 18 anos fosse menor (7,5%); a partir de 2014, a Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) passou a utilizar os mesmos critérios. Vale ressaltar que ambas as associações permitem o aumento temporário do alvo, na vigência de hipoglicemia assintomática, até que os sintomas sejam restaurados.<sup>1,2</sup>

Para adultos, as recomendações de HbA1c variam de 6,5 a 7,0%, dependendo da sociedade científica, mas sempre é importante individualizar o tratamento (D). Em casos selecionados, entretanto, a meta pode ser mais rígida ( $< 6,5\%$ ), desde que isso seja seguro ao paciente e com baixa frequência de hipoglicemias (B). O uso de metas mais rígidas nesses casos, sem doença cardiovascular e, preferencialmente, desde o início do tratamento, embasa-se na redução do risco microvascular, verificada em análises de subgrupos do DCCT, do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e do *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), que evidenciaram redução do risco de complicações microvasculares com valores de HbA1c próximos à normalidade.<sup>3-6</sup>

Em outras situações clínicas, como insuficiência renal ou hepática, que predispõem ao aparecimento de hipoglicemia, o alvo glicêmico pode ser um pouco mais elevado do que o habitual. O mesmo pode ser preconizado para indivíduos com hipoglicemias assintomáticas ou graves, idosos e pacientes com baixa expectativa de vida ou complicações micro ou macrovasculares significativas (D).<sup>7</sup> Um controle menos rígido da glicemia também parece razoável em indivíduos com longa duração do DM que tenham mantido inadequado controle metabólico por longos períodos, levando em consideração estudos como o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), no qual a ins-

tituição de controle intensivo da glicemia em pacientes com DM2, a longa duração da doença e a HbA1c elevada estiveram associadas a aumento da mortalidade.<sup>8,9</sup> Por sua vez, pacientes com DM que adotaram o controle intensivo da glicemia desde o início do tratamento apresentaram claros be-

nefícios desse controle, na redução de complicações micro e macrovasculares, conforme demonstrado pelo UKPDS.<sup>3</sup> A Tabela 1 resume as principais metas de controle glicêmico e de HbA1c adotadas por diferentes sociedades científicas para adultos com DM.<sup>10-12</sup>

**Tabela 1.** Metas de controle metabólico de acordo com sociedades científicas.

Sociedade	Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1c (%)
ADA	80 a 130	< 180	< 7,0
IDF	< 115	< 160	< 7,0
AACE	< 110	< 140	< 6,5
SBD	< 100	< 160	< 7,0

ADA: Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*); IDF: Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*); AACE: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists*); SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; HbA1c: hemoglobina glicada.

Vale ressaltar que, atualmente,<sup>13</sup> o valor de HbA1c igual a 7% interpreta-se como correspondente a uma glicemia média estimada de 154 mg/dL, e não 163 mg/dL, como já fora previamente interpretado.<sup>14</sup> Isso decorre do fato de os cálculos do *International A1c Derived Average Glucose* (ADAG) terem sido baseados em poucas glicemias capilares de 507 adultos do DCCT, enquanto

os valores atualizados baseiam-se em mais de 2.800 leituras por HbA1c (Tabela 2). De qualquer modo, é importante frisar que uma HbA1c de 7% corresponde a uma glicemia que varia de 122 a 184 mg/dL e, portanto, outras ferramentas que não só a HbA1c devem servir de parâmetro para o controle metabólico, como o tempo no alvo e o coeficiente de variação.

**Tabela 2.** Relação entre HbA1c e correspondente glicemia média estimada nos últimos 3 a 4 meses.

Nível de HbA1c (%)	Modelo anterior (mg/dL)	Modelo atual (mg/dL)
4	65	70
5	100	98
6	135	126
7	170	154
8	205	183
9	240	212
10	275	240
11	310	269
12	345	298

HbA1c: hemoglobina glicada.

Recomenda-se que a HbA1c seja realizada a cada 3 a 4 meses em crianças e adolescentes, com no mínimo duas medidas anuais (D). Para adultos, com controles estáveis, sugere-se duas medidas de HbA1c ao ano, embora estudo recente com mais de 15 mil adultos com DM1 tenha mostrado benefícios da medida trimestral da HbA1c e da automonitorização da glicemia capilar no controle metabólico. Os pacientes com HbA1c mais baixa foram aqueles que monitoravam mais vezes a glicemia (seis vezes ao dia) e realizavam exame de HbA1c com mais frequência (três a quatro vezes ao ano).<sup>15</sup>

É importante, também, considerar a técnica laboratorial utilizada na realização do exame. Os valores de referência podem variar conforme os métodos laboratoriais. O ideal é que o laboratório utilize apenas os métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), que garante a comparabilidade com o empregado no DCCT. Métodos certificados pelo NGSP identificam a fração de hemoglobina glicada definida como HbA1c, cuja faixa de nor-

malidade varia de 4 a 6%. É a fração A1c que se mostra relacionada com risco cardiovascular.

## Automonitorização diária da glicemia capilar

A monitorização da glicemia capilar diariamente por indivíduos com DM1 de qualquer faixa etária traz grandes benefícios, por diminuir o risco de complicações agudas, tais como cetoacidose e hipoglicemia, e por permitir que o paciente entenda os determinantes de sua glicemia ao correlacionar os resultados glicêmicos em tempo real com a ingestão de alimentos ou com a prática de atividade física, por exemplo. Desse modo, a automonitorização favorece estratégias a fim de tratar ou evitar glicemias fora do alvo, modificar a razão insulina/carboidrato, otimizando a contagem de carboidratos, ou ajustar o fator de sensibilidade, propiciando uma correção eficaz da hiperglicemia, além de



possibilitar ajustes da insulina basal, seja no esquema de múltiplas doses de insulina, seja na bomba de infusão. Para

tanto, é importante conhecer os objetivos glicêmicos para cada faixa etária (Tabela 3).

**Tabela 3.** Objetivos glicêmicos para indivíduos com e sem DM1 nos diferentes momentos do dia.

Glicemia	Sem diabetes (mg/dL)	Crianças e adolescentes com DM1 (mg/dL)*	Adultos com DM1 (mg/dL)*
Jejum ou pré-prandial	65 a 100	70 a 145	70 a 130
Pós-prandial	80 a 126	90 a 180	< 180
Ao deitar	80 a 100	120 a 180	
Na madrugada	65 a 100	80 a 162	

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1.

\* Segundo a Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD).

\* Segundo a Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA).

Para adultos com DM2, em uso de insulina basal ou de hipoglicemiantes orais, existe pouca evidência sobre a quantidade de testes necessários.

A análise das glicemias deve ser discutida com o paciente durante a consulta, sendo cada vez menos necessária a instituição dos livrinhos de anotação de glicemias (*logbook*), tão sujeitos a valores fictícios, especialmente na faixa etária puberal. A maioria dos glicosímetros disponíveis no mercado permite o *upload* (envio) dos dados e a impressão ou a visualização de gráficos que ficam armazenados na nuvem (computacional), estando as glicemias expostas de acordo com o horário do dia, com o dia da semana ou com a tendência no decorrer do mês. Além disso, são fornecidos dados como: média e desvio-padrão da glicemia no período de dias ou meses, média de glicemias capilares realizadas no período, a menor ou a maior glicemia apresentada no período, além de índices que mostram risco de hipo ou hiperglicemia. Alguns glicosímetros já incluíram em seus *softwares* uma métrica a mais, que é o coeficiente de variação.

Quanto ao número de glicemias capilares necessárias para um bom controle metabólico, demonstra-se que a frequência da monitorização está associada a melhora da HbA1c.<sup>16</sup> Estudos demonstram que o mínimo seriam quatro medidas ao dia, sempre antes das refeições principais, ao deitar e, idealmente, antes e 2 horas depois das refeições para ajuste da insulina *bolus* (portanto, um total de seis vezes ao dia), havendo pelo menos uma vez por mês uma medida de madrugada (entre 3 e 4 horas) (D). Vale ressaltar que o paciente deve ser instruído a efetuar medição também em situações especiais, como antes e depois de um exercício intenso, para ajustes da insulina e da ingestão de carboidratos, aumentando a frequência da medição em período de doenças, a fim de prevenir crises hiperglicêmicas, especialmente em crianças.

Em Centro de Referência e Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), recomenda-se que pacientes com DM1 em terapia intensiva monitorem a glicemia cinco vezes ao dia (antes do café, do almoço e do jantar, ao deitar e 2 horas após uma refeição, variável a cada dia). Quando a aquisição de fitas reagentes não é problema, verificam-se pacientes com

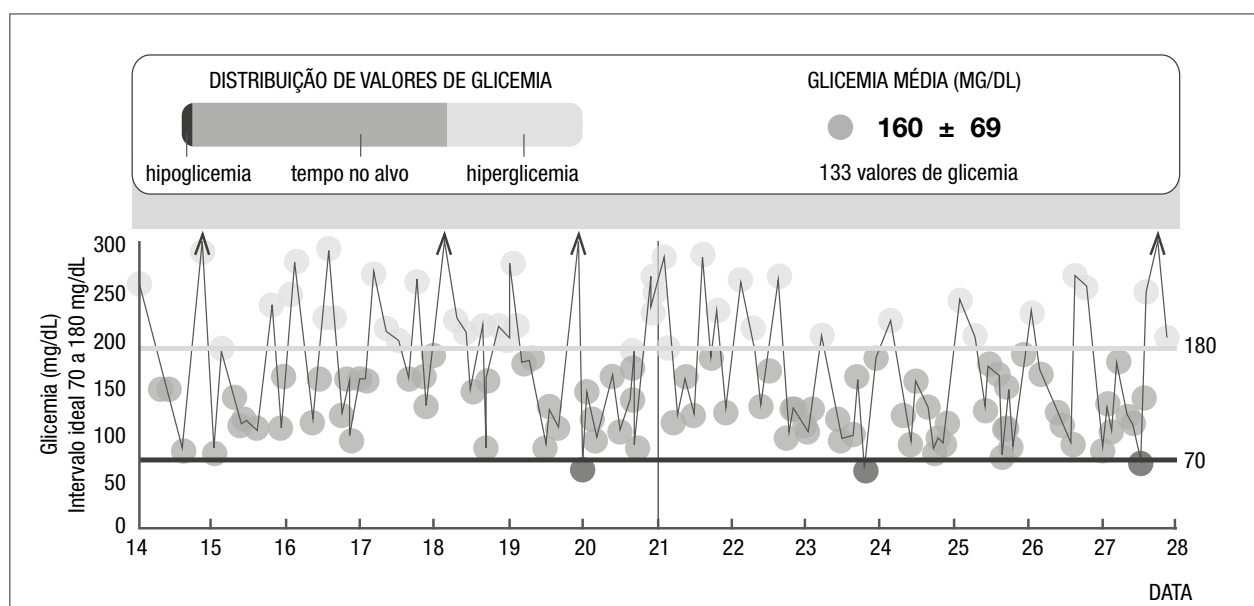
bomba de insulina que realizam, rotineiramente, seis a sete medidas por dia, ao contrário de outros, que nunca conseguem realizar três a quatro medidas, nos quais se observa controle metabólico insatisfatório. É importante solicitar ao paciente que, 3 dias antes da consulta, intensifique as medidas capilares, para que se obtenham mais dados, necessários à intervenção na conduta da insulina. A terapia insulínica intensiva requer, portanto, monitorização frequente da glicemia capilar (quatro a seis vezes ao dia), assim como ajustes regulares das doses de insulina, o que se realiza pelos pacientes ou por seus familiares, em associação com a equipe multiprofissional.

## Média e desvio-padrão da glicemia e tempo no alvo

Ao realizar o *upload* dos glicosímetros para análise dos gráficos ou diários de glicemias, é possível obter duas outras ferramentas para o controle glicêmico: o desvio-padrão da média das glicemias e o tempo no alvo (C) (Figura 1). O desvio-padrão avalia a variabilidade glicêmica, que, idealmente, deve ser inferior a 50 mg/dL ou de, no máximo, 1/3 da média das glicemias. Quanto maior o desvio-padrão, mais instável é a glicemia, muitas vezes produzindo HbA1c próxima dos valores ideais, às custas de muita hipoglicemia.

Uma outra métrica adotada especialmente nos pacientes que realizam monitorização contínua de glicose, mas também nos que realizam glicemias capilares frequentes (mais de 5x ao dia), é o coeficiente de variação. Ele é o resultado da divisão do desvio padrão pela média das glicemias, multiplicado por 100. Valores maiores que 36% estão associados a maior risco de hipoglicemia e maior variabilidade glicêmica<sup>17</sup>.

**Coeficiente de variação =**  
 $(\text{desvio padrão} \div \text{média} \times 100) \leq 36\%$   
 → menos hipo e menos instabilidade glicêmica



**Figura 1.** Representação de glicemia média e desvio-padrão, com distribuição dos valores de glicemia (hipoglicemia, tempo no alvo e hiperglicemia), obtida por *upload* do glicosímetro.

Arquivo pessoal da autora.

E finalmente o tempo no alvo ou *time in range* (TIR), é uma nova modalidade, cada vez mais valorizada, que resulta da incorporação do uso de sensor contínuo de glicose. Ela indica por quanto tempo – no último mês, semana ou período sele-

cionado – o paciente permaneceu com as glicemias entre 70 e 180 mg/dL. O consenso de monitorização contínua de glicose também atualizou a classificação de hipoglicemia e hiperglicemia padronizando em níveis de alerta de 1 a 3 (Tabela 4).

**Tabela 4.** Tempo no alvo, níveis de hipoglicemia e hiperglicemia segundo consenso de monitorização contínua de glicose.<sup>18</sup>

Tempo no alvo	
Padrão	70 a 180 mg/dL
Secundário	70 a 140 mg/dL
Porcentagem do tempo em hiperglicemia	
Alerta elevado	> 180 mg/dL (nível 1)
Clinicamente significativo, ação imediata	> 250 mg/dL (nível 2)
Cetoacidose	Cetona, acidose, sintomas (nível 3)
Porcentagem do tempo em hipoglicemia	
Alerta hipoglicemia	54 a 70 mg/dL (nível 1)
Clinicamente significativo, ação imediata	< 54 mg/dL (nível 2)
Hipoglicemia grave	Ajuda de terceiros (nível 3)

**Tabela 5.** Correlação entre TIR (tempo no alvo) e HbA1c.<sup>19</sup>

TIR	HbA1c %
0%	12,1
10%	11,4
20%	10,6
30%	9,8
40%	9,0

TIR	HbA1c %
50%	8,3
60%	7,5
70%	6,7
80%	5,9
90%	5,1
100%	4,3

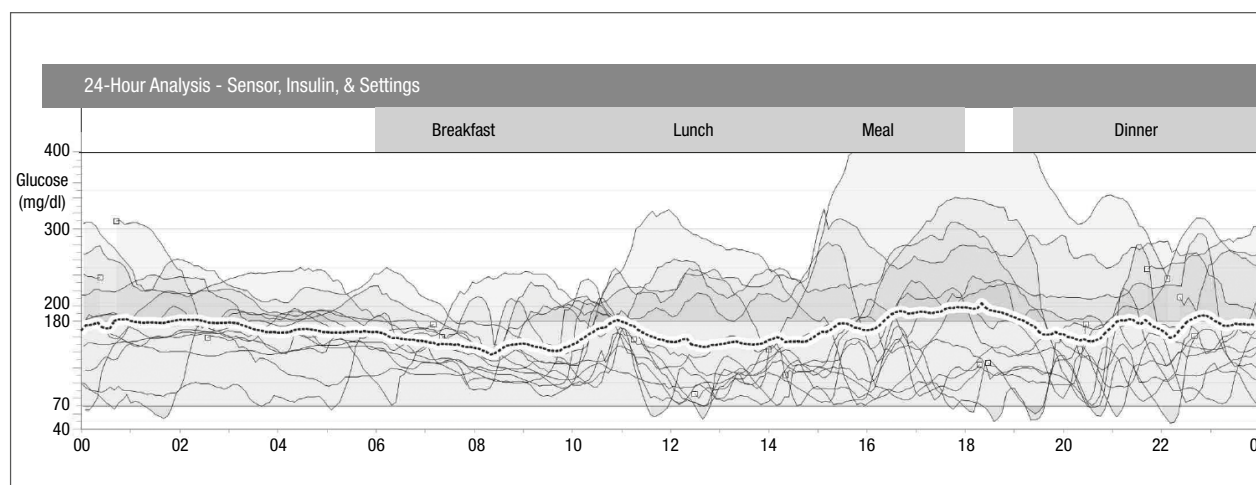
O tempo no alvo ganhou força com os trabalhos recentes que conseguiram correlacionar o TIR com complicações microvasculares. Isso porque, através de dados do DCCT, foi possível obter o TIR dos pacientes do grupo convencional e intensivo durante o período do estudo (obtidas das 7 glicemias capilares por dia realizadas durante uma semana, a cada 3 meses). Deste modo, observou-se que o *odds ratio* para progressão da retinopatia, aumenta em 64% para cada 10% a menos no TIR e o OD para progressão da nefropatia aumenta em 40% para mesma queda do TIR, dando consistência a esta nova métrica. Mais recentemente, a análise de vários estudos com monitorização contínua de glicose, Vigersky e col. demonstrou que para cada 10% de mudança no TIR a HbA1c muda 0,8%.<sup>19</sup> Além disso, foi possível demonstrar a correlação do TIR com a HbA1c (Tabela 5) e a partir daí pode estabelecer as metas de TIR, hipoglicemia e hiperglicemia para os pacientes com DM1, com DM2 ou gestantes.<sup>20</sup>

## Monitorização contínua de glicose

Nos últimos anos, tem sido cada vez mais frequente a monitorização contínua de glicose (*continuous glucose monitoring*, CGM), realizada por um sensor posicionado no interstício que faz a leitura da glicose a cada 5 minutos.

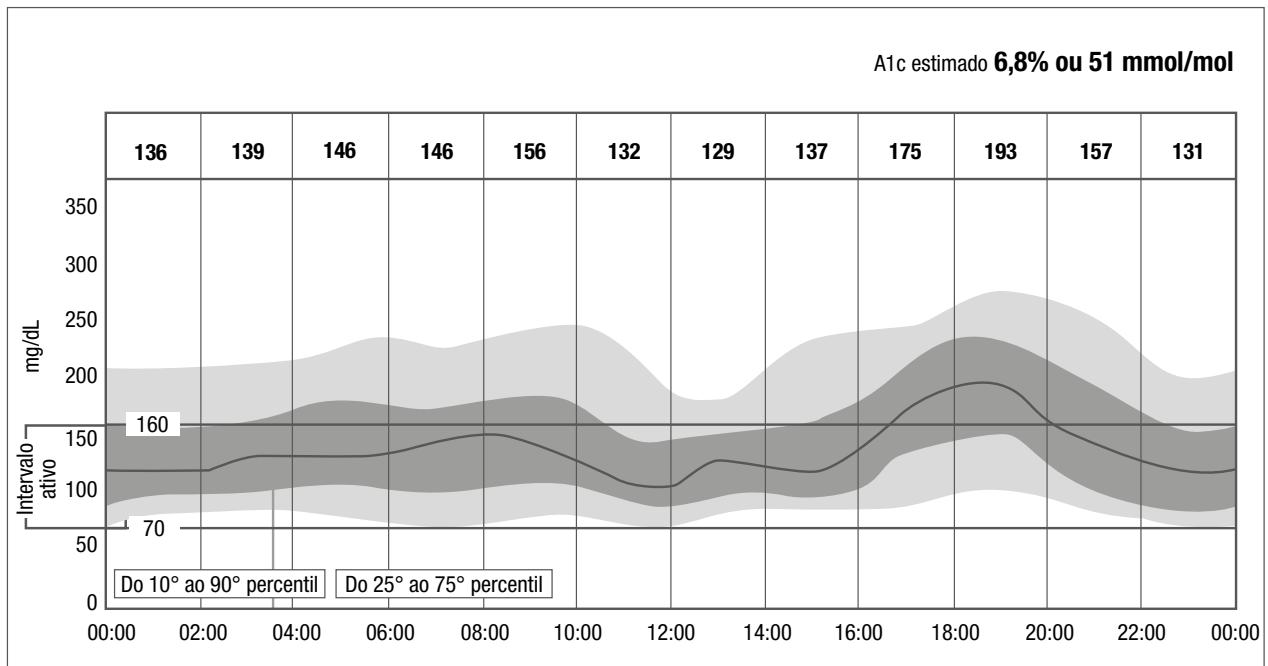
Isso é muito útil, em especial, no paciente que apresenta hipoglicemia assintomática (A), pois é possível programar os alarmes para que sejam ativados quando determinado limite (escolhido previamente) de glicemia for atingido ou, nas bombas mais modernas, quando houver queda esperada da glicemia, antes que o paciente atinja o limiar de hipoglicemia.

O sensor pode fazer parte do conjunto da bomba de infusão de insulina – como a bomba da Medtronic MiniMed® 640G (figura 2) e 670G (não disponível no Brasil) – ou apresentar-se isoladamente, como nos aparelhos Dexcom® (não disponível no Brasil) ou FreeStyle® Libre, da Abbott (comercializado recentemente no Brasil) (Figura 3). É importante salientar que existe um *lag time* (Figura 4), em média de 10 minutos, entre a medida da glicemia capilar e a glicemia intersticial; assim, uma glicemia de 76 mg/dL indicada pelo sensor (com uma seta para baixo) pode corresponder, na realidade, a uma glicemia capilar de 50 mg/dL, por exemplo. Por essa razão, o paciente deve sempre estar atento às setas de tendência, pois elas são mais instrutivas que os valores de glicemia identificados. Outra observação importante é que os sensores de bomba necessitam de calibração, o que deve ser feito em momentos de glicemia estável, em jejum ou antes das refeições. O FreeStyle® Libre não requer calibração nos 14 dias de vida útil do sensor.



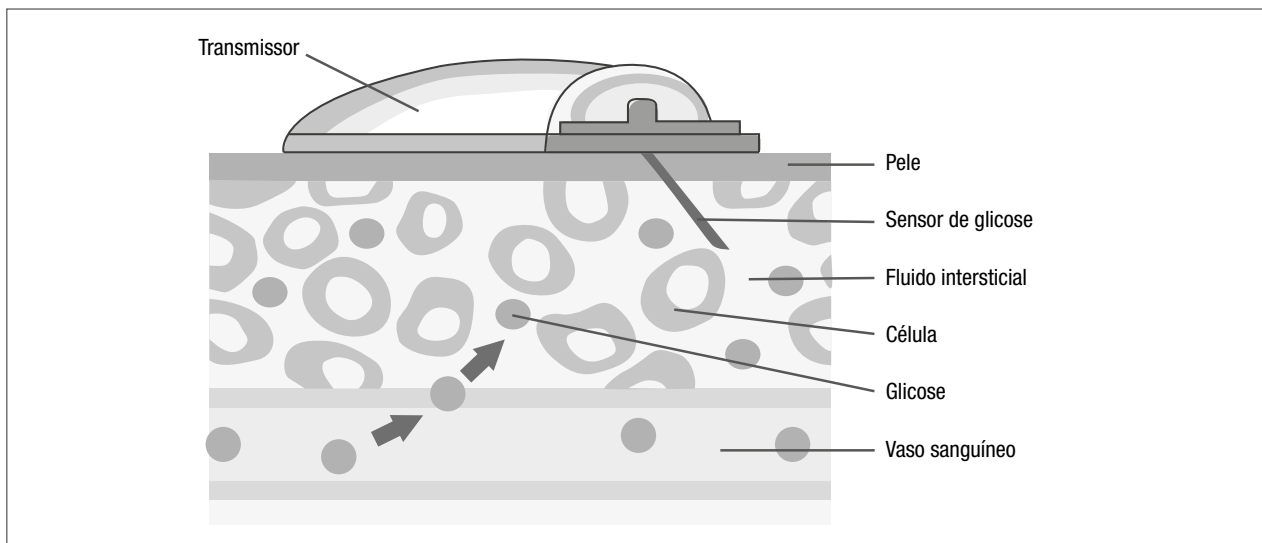
**Figura 2.** Gráfico de monitorização contínua do bomba de infusão de insulina MINIMED 640G da Medtronic.

Fonte: MiniMed Paradigm® Veo™.



**Figura 3.** Gráfico com valores glicêmicos obtidos por sensor.

Fonte: FreeStyle® Libre, da Abbott.



**Figura 4.** Lag time.

Fonte: Medtronic.

O uso de CGM tem mais vantagens que a automonitorização de glicemia tradicional (A), por oferecer medidas de glicemia a cada 5 minutos em tempo real, informações sobre tendência de glicemias altas ou baixas (padrão das setas: para cima, estável ou para baixo), uma visão geral da glicemia na madrugada, além de contar com alarmes. Vários estudos têm demonstrado os benefícios da monitorização contínua na diminuição da HbA1c e da hipoglicemia em adultos.<sup>21</sup> Mais recentemente, estudos randomizados também observaram que o uso de CGM é seguro e eficaz na população pediátrica.<sup>22</sup> Apesar dos seus benefícios, a grande dificuldade, em crianças, é a adesão ao sensor, especialmente aqueles de bom-

ba de insulina,<sup>23</sup> embora o uso constante do sensor seja preditor importante de redução da HbA1c, como mencionado.<sup>24</sup>

Em estudos iniciais, os resultados glicêmicos obtidos no sensor não podiam ser usados na tomada de decisão para aplicação de insulina, servindo apenas de guia para a monitorização. Nos últimos anos, tem-se observado que menos de 30% dos pacientes em uso de CGM confirmam, com a glicemia capilar, as glicemias indicadas no sensor para tomada de decisão quanto à administração de insulina *bolus*.<sup>25</sup> Desde 2016, a agência *Food and Drug Administration* (FDA) já autoriza, nas decisões de terapêutica, o uso das glicemias intersticiais obtidas pelo Dexcom G6® em substituição às glicemias capilares. Mais recentemente, o estudo

REPLACE-BG confirmou que CGM pode substituir de maneira segura e eficaz glicemias capilares de rotina em adultos com DM1 e bom controle metabólico, sem risco de hipoglicemia grave.<sup>26</sup>

## Monitorização de cetonas na urina e no sangue

Na vigência de doença intercorrente, os pacientes devem ser alertados a monitorar as cetonas na urina e/ou no sangue. Infelizmente, isso não tem sido rotina no Brasil, seja pela dificuldade de conseguir fitas para cetonas na rede pública, seja pela falta de sistematização do seu uso. No entanto, o

consenso sobre monitorização da ISPAD recomenda, principalmente para crianças e adolescentes usuários de bomba de insulina, a monitorização das cetonas, em especial com fitas para aferição capilar. Essa medida deve ser realizada toda vez que o paciente estiver doente e com hiperglicemias mantidas ( $\geq 250$  mg/dL).

A medida de  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ -OHB) no sangue tem sido mais efetiva que a medida de cetonas na urina para prevenir internações por cetoacidose.<sup>27</sup> Considera-se que haja correlação entre  $\beta$ -OHB e cetonas urinárias (Tabela 4), e a interpretação clínica dos valores depende dos níveis encontrados e do quadro clínico (Tabela 5).

**Tabela 6.** Correspondência entre  $\beta$ -OHB e cetonas urinárias.<sup>28</sup>

$\beta$ -OHB (mmol/L)	Cetonas urinárias
0,1 a 0,9	+
0,2 a 1,8	++
1,4 a 5,2	+++

$\beta$ -OHB:  $\beta$ -hidroxibutirato.

**Tabela 7.** Interpretação dos resultados da aferição de cetonas no sangue e conduta recomendada.<sup>24</sup>

$\beta$ -OHB (mmol/L)	Conduta
< 0,6	Nenhuma ação
0,6 a 1,5	Pouca alteração; indicam-se líquidos com carboidratos em caso de glicemia < 180 mg/dL
1,5 a 3	Risco de cetoacidose; recomendam-se fluidos orais e insulina ultrarrápida subcutânea
> 3	Geralmente ocorre cetoacidose diabética; é preciso contato médico urgentemente

$\beta$ -OHB:  $\beta$ -hidroxibutirato.

## Metas glicêmicas para gestantes com diabetes mellitus

### Diabetes mellitus pré-gestacional

Toda mulher com DM pré-gestacional, tanto tipo 1 como tipo 2, deve ser alertada da importância de um controle glicêmico estreito antes da concepção. Recomenda-se HbA1c < 6,5% antes da concepção, visando a menor risco de anomalias congênitas.<sup>29,30</sup>

Após a concepção, aconselha-se monitorização das glicemias capilares pré e pós-prandiais em todas as refeições (em média, sete ao dia). Na gestação, a monitorização 1 hora pós-prandial é rotineiramente a mais usada. O teste pré-prandial é recomendado para ajustes na insulina rápida ou ultrarrápida, enquanto o pós-prandial está relacionado com melhor controle glicêmico e menor risco de pré-eclâmpsia.<sup>31-33</sup> Esse controle é feito tanto para pacientes em uso de múltiplas doses de insulina quanto para pacientes em uso de sistema de infusão contínua de insulina.

Foi realizado o estudo Conceptt, multicêntrico e multinacional, que avaliou uma coorte de pacientes com DM1 por cerca de doze meses. O grupo era formado por mulheres grávidas ( $\leq 13$  semanas e 6 dias de gestação) ou por mulheres que planejavam engravidar; as pacientes foram divididas nas que receberam controle através monitoramento contínuo de glicose e/ou realizaram glicemia capilar. As pacientes grávidas que fizeram o monitoramento contínuo de glicose ficaram mais

tempo no alvo glicêmico e menor tempo em hiperglicemia e seus recém-nascidos apresentaram menor incidência de crianças grandes para a idade gestacional, menores taxas de internações em UTIs neonatais, menos hipoglicemias e menor tempo de hospitalização. Conclui-se que a monitorização contínua de glicose teve melhores desfechos materno-fetais.<sup>34</sup>

A HbA1c deve ser medida pelo menos uma vez a cada trimestre. Em estudos observacionais no primeiro trimestre de gestação, HbA1c < 6,5% foi associada a menores taxas de desfechos adversos fetais.<sup>29,35-37</sup> No segundo e terceiro trimestres, HbA1c < 6% foi relacionada com menor risco de bebês grandes para a idade gestacional. Apesar de ser útil, a determinação da HbA1c deve servir como parâmetro de controle glicêmico complementar à automonitorização capilar. Controle glicêmico rotineiro e acompanhamento frequente com profissionais de saúde são fatores importantes para que os níveis adequados de HbA1c sejam atingidos sem o aumento do número de eventos de hipoglicemia.

### Diabetes mellitus gestacional

Para mulheres que desenvolveram DM na gestação, recomenda-se a monitorização da glicemia capilar quatro vezes ao dia: em jejum e após as três principais refeições (desjejum, almoço e jantar). As metas de glicemia capilar na gestação estão apresentadas na Tabela 8. Observe-se que, pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, os níveis glicêmicos na gestante são: jejum  $\geq 95$  mg/dL e 1 hora pós-prandial  $\geq 140$  mg/dL ou 2 horas pós-prandiais  $\geq 120$  mg/dL.



**Tabela 8.** Metas de glicemia capilar para DM na gestação, segundo sociedades científicas.

Sociedade	Em jejum (mg/dL)	1 hora pós-prandial (mg/dL)	2 horas pós-prandial (mg/dL)
ACOG	< 90	< 140	< 120
ADA	< 95	< 140	< 120
CDA	< 95	< 140	< 120
IDF	90 a 99	< 140	120 a 127
NICE	< 95	< 140	< 115

ACOG: Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas (*American Congress of Obstetricians and Gynecologists*); ADA: Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*); CDA: Associação Canadense de Diabetes (*Canadian Diabetes Association*); IDF: Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*); NICE: Instituto Nacional de Excelência Clínica e de Saúde (*National Institute for Health and Care Excellence*).

## Referências bibliográficas

- Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):102-14.
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-54.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin MJ, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-9.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-92.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1-135.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017;23(2):207-38.
- International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23(6):579-93.
- American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S18.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-8.
- Schwandt A, Best F, Biester T, Grunerbel A, Kopp F, Krakow D et al. Both the frequency of HbA1c testing and the frequency of SMBG predict metabolic control: a multicenter analysis of 15 199 adult type 1 diabetes patients from Germany and Austria. *Diabetes Metabol Res Rev*. 2017. Epub ahead of print.
- Schneider S, Iannotti RJ, Nansel TR, Haynie DL, Simons-Morton B, Sobel DO et al. Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1107-12.
- Monnier L, Colette C, Wojtuszczyk A et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40:832- 838.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al.: International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631-1640.
- Vigersky RA and McMahon C. The relationship of hemoglobin A1c to Time in range in patients with diabetes. *Diab Techn Ther*. 2019; 21: 1-5.
- ATTD International Consensus Meeting on Time-in-range (TIR) -February 2019
- Fonseca VA, Grumberger G, Anhalt H, Kruger DE, Peters A, Hirsh I et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of

- the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2016;22(8):1008-21.
22. Dovc K, Bratina N, Battelino T. A new horizon for glucose monitoring. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):149-56.
  23. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1947-53.
  24. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1464-76.
  25. Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decisions. *Endocr Pract.* 2015;21(6):613-20.
  26. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger D, Peters A, Hirsh I et al. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in well-controlled adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(4):538-45.
  27. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood-3-hydroxybutyrate (3-OHD) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2006;23(3):278-84.
  28. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, Haas L, Manamani J, Porcher R, et al. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab.* 2007 Apr;33(2):135-9.
  29. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with pre-pregnancy diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1920-5.
  30. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG et al. Periconceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1046-8.
  31. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):507-12.
  32. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1237-41.
  33. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development: Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(1 Pt 1):103-11.
  34. Denise S Feig CONCEPTT Collaborative Group\*. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2347-59
  35. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2612-6.
  36. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000;43(1):79-82.
  37. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DW, Walker JD et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):34-42.

# Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária

## Resistência à insulina: definição

O conceito de resistência à ação da insulina surgiu no final da década de 1930, quando pesquisadores administraram extrato de pâncreas purificado a indivíduos com hiperglicemia e observaram surpreendentes resultados quanto à variabilidade de resposta glicêmica entre eles. Grandes doses de insulina eram necessárias para o controle do diabetes leve não cetótico, especialmente em indivíduos mais velhos. Por outro lado, pequenas doses de insulina eram adequadas para indivíduos jovens com formas mais intensas da doença e propensos à cetose.<sup>1</sup>

Ainda nos anos 1930, Himsworth e Kerr introduziram o primeiro procedimento-padrão para o estudo da resistência à insulina *in vivo*. Eles realizaram no mesmo indivíduo dois testes de tolerância oral à glicose, com e sem a injeção concomitante de insulina endovenosa. A resistência à insulina era expressa pela razão entre as áreas sob as respectivas curvas glicêmicas dos dois testes. Com a utilização dessa metodologia, eles observaram que os indivíduos jovens e magros, propensos à cetose, eram mais sensíveis à insulina do que os mais velhos e obesos não propensos à cetose.<sup>2</sup> Embora muito contundentes, essas evidências não levavam em consideração a dosagem da insulina plasmática, até então indisponível.

Em 1960, o desenvolvimento da técnica de radioimunoensaio por Yalow e Berson possibilitou a mensuração de hormônios, o primeiro deles a insulina.<sup>3</sup> A partir dessa técnica, vários métodos de estimativa dos efeitos fisiológicos da insulina foram desenvolvidos. Em 1970, Berson e Yalow definiram a resistência à insulina como um estado no qual quantidades de insulina maiores do que o normal são necessárias para provocar uma resposta quantitativamente normal.<sup>4</sup> Em 1998, a *American Diabetes Association* reforçou que esse conceito era aplicado tanto para a insulina exógena quanto para a insulina endógena.<sup>5</sup>

## Resistência à insulina: espectro clínico de variação

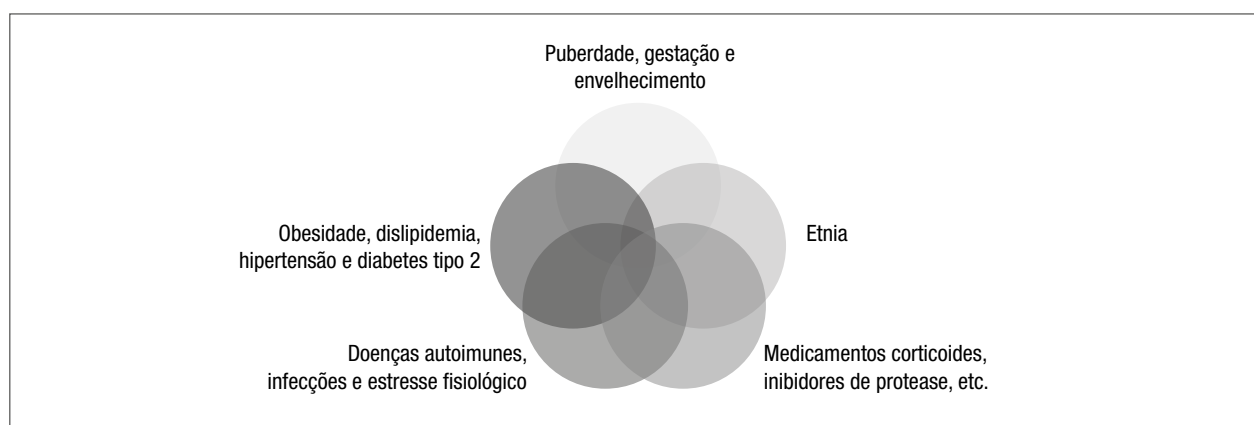
A insulina exerce um papel importante no metabolismo dos lipídios e aminoácidos em diferentes órgãos, tecidos e células. Contudo, o conceito de resistência à insulina na prática clínica é mais utilizado para se referir aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação de glicose periférica, principal-

mente pelos músculos esqueléticos e tecido adiposo, e aos efeitos inibidores da insulina sobre a produção hepática de glicose. A regulação desses processos metabólicos faz que a insulina seja responsável pela manutenção da homeostase da glicose dentro de uma estreita faixa de variação ao longo dos estados alimentados e jejum.<sup>6</sup>

Atualmente se sabe que os níveis de resistência à insulina se distribuem em um amplo espectro clínico em condições fisiológicas e patológicas (Figura 1). Nesse contexto, o conhecimento dessas situações é essencial para a adequada interpretação e utilização dos testes e marcadores clínicos de resistência à insulina.

Durante o curso normal do desenvolvimento humano, a puberdade é um período de resistência à insulina transitória fisiológica, explicado parcialmente pelo aumento dos hormônios esteroides sexuais e do hormônio de crescimento, que levam ao desenvolvimento das características sexuais secundárias, ao aumento acentuado da estatura e à mudança na composição corporal.<sup>7</sup> No período pós-púbere, os adolescentes retornam aos níveis de resistência à insulina observados nas fases pré-puberal e adulta.<sup>8</sup> A gestação é outro momento de mudança fisiológica nos níveis de resistência à insulina. No primeiro trimestre, há aumento da sensibilidade à insulina, resultando em menores níveis glicêmicos. A situação se inverte rapidamente à medida que a resistência à insulina aumenta durante o segundo trimestre e o início do terceiro, com o objetivo de fornecer quantidade suficiente de nutrientes para o feto em crescimento.<sup>9</sup> Com o envelhecimento, o acúmulo aumentado de gordura visceral associado à diminuição da atividade física, à presença de sarcopenia e à redução da função mitocondrial favorecem o aumento da resistência à insulina.<sup>10,11</sup> Ainda em situações fisiológicas, diversos estudos vêm demonstrando de forma consistente que a resistência à insulina se manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos/raciais;<sup>12,13</sup> dessa forma, valores de referência ou normalidade para os marcadores de resistência à insulina são desejáveis para cada raça ou etnia.

Em situações patológicas, a resistência à insulina é reconhecida como componente de diversas doenças e alterações metabólicas, como as síndromes de resistência à insulina severas de etiologia autoimune,<sup>14</sup> síndrome dos ovários policísticos,<sup>15</sup> quadros de estresse fisiológico<sup>16</sup> e infecção,<sup>17</sup> uso de glicocorticoides<sup>18</sup> e inibidores de protease,<sup>19</sup> além dos quadros de obesidade, principalmente com acúmulo de gordura visceral, hipertensão arterial, hiperlipidemias e o próprio diabetes tipo 2.<sup>20</sup>

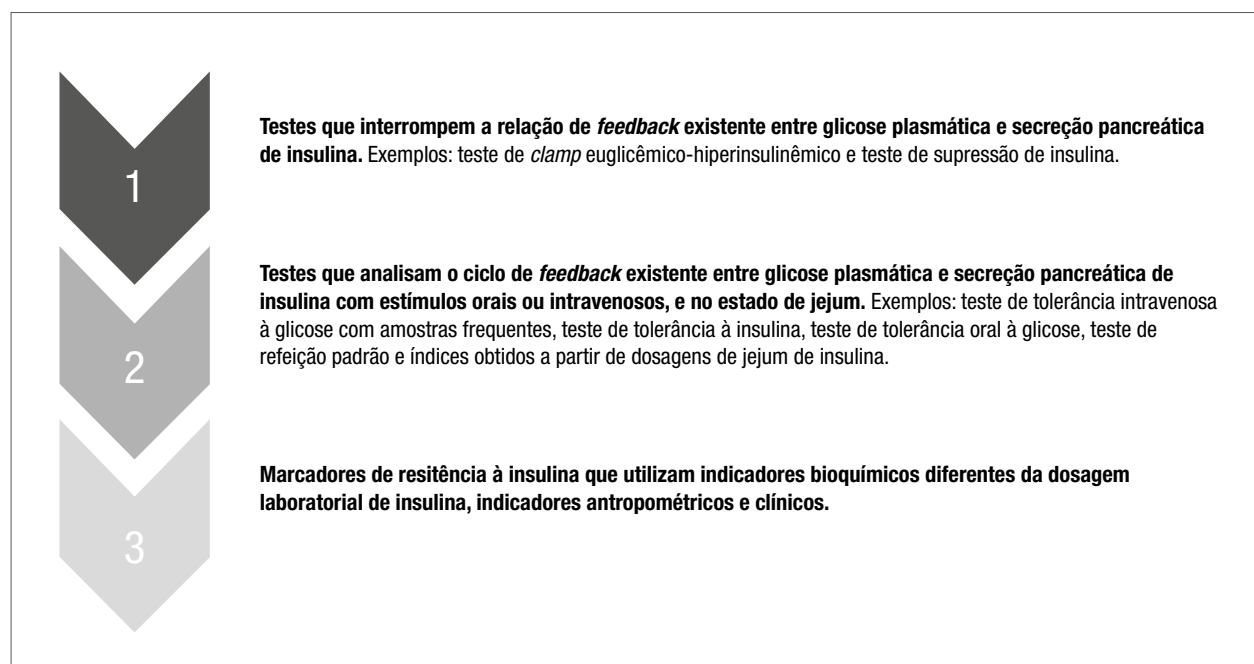


**Figura 1.** Situações fisiológicas e patológicas e fatores que contribuem para o amplo espectro clínico da resistência à insulina em humanos. Elaborada pelos autores.

## Avaliação da resistência à insulina

Desde os primeiros ensaios do final da década de 1930 e principalmente após a determinação laboratorial da insulina

na década de 1960, diversos métodos foram desenvolvidos para a avaliação da resistência à insulina *in vivo* no metabolismo da glicose. Didaticamente esses métodos podem ser separados em três categorias, conforme apresentado na Figura 2.<sup>21</sup>



**Figura 2.** Categorias de testes e marcadores disponíveis para avaliação da resistência à insulina em humanos. Elaborada pelos autores.

Com exceção do teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, que não possui aplicação na prática clínica, os principais métodos, índices e marcadores de resistência à insulina com aplicação prática serão apresentados e discutidos neste capítulo.

### Teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

A técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico foi desenvolvida por Andres *et al.*<sup>22</sup> e posteriormente aprimorada por DeFronzo *et al.* em 1979.<sup>23</sup> Universalmente considerada o

padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina *in vivo*, seu objetivo é elevar abruptamente a concentração de insulina plasmática até o nível experimental desejado (hiperinsulinemia) e, ao mesmo tempo, manter a concentração de glicose plasmática constante e em níveis basais (euglicêmicos). A hiperinsulinemia é mantida por meio da infusão intravenosa contínua de doses supra-fisiológicas de insulina. A euglicemia, por sua vez, é mantida por meio da infusão intravenosa contínua de soro glicosado. Dessa forma, ambos os níveis de insulina e glicose são “clampeados” ou fixados durante o procedimento, ocorrendo uma retroalimentação negativa com a secreção de insulina pelo

pâncreas e de glicose pelo fígado. No teste de *clamp*, o indivíduo migra de uma condição de jejum na qual o sistema nervoso utiliza ~ 50% da glicose circulante e a musculatura esquelética utiliza ~ 15%, para uma condição em que a musculatura passa a ser o maior consumidor de glicose, utilizando ~ 85%.

Em geral, a última hora do teste corresponde ao período em que ocorre o estado de equilíbrio entre infusão de glicose e captação muscular de glicose, também chamado de *steady state*. Nesse período, a taxa de infusão de glicose necessária para manter a glicemia constante proporciona uma medida direta da ação da insulina na captação tecidual de glicose de corpo total, sendo esse o momento para a obtenção dos cálculos da sensibilidade à insulina. A utilização de glicose marcada caracteriza um refinamento da técnica e permite a avaliação da sensibilidade à insulina hepática e periférica separadamente.<sup>21,24</sup>

Apesar de todas as vantagens, a execução do teste de *clamp* requer equipamentos específicos, dois acessos vasculares para múltiplas coletas de sangue ao longo de 3 a 4 horas, além de uma equipe altamente treinada para garantir a qualidade da avaliação e a segurança do avaliado. Essas demandas e o seu elevado custo inviabilizam a utilização da técnica na prática clínica diária, sendo o seu uso restrito aos protocolos de pesquisa conduzidos em centros especializados.

Diante das limitações da técnica de *clamp*, diversos outros testes e marcadores de resistência à insulina foram desenvolvidos e validados, com o objetivo de terem maior facilidade de aplicação à prática clínica. Na sequência, serão apresentados os principais testes, índices e marcadores de resistência à insulina com aplicação mais clínica.

## Teste de tolerância oral à glicose

O teste de tolerância oral à glicose (TTOG) é um teste simples, amplamente utilizado na prática clínica para o diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes tipo 2. Para a ava-

liação da resistência à insulina, utiliza-se um protocolo com um número maior de coletas de sangue. Após 8 a 12 horas de jejum são coletadas amostras de sangue antes e depois da ingestão oral, em 5 minutos, de uma solução contendo 75 g de glicose diluída em 300 mL de água. O protocolo mais tradicional inclui coletas de sangue nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos, para a determinação das concentrações de glicose e insulina. Por ser um teste oral, as variabilidades nas taxas de esvaziamento gástrico, de absorção e utilização de glicose do trato gastrointestinal, e no grau de captação e produção hepáticas de glicose resultam em alta variabilidade nos resultados do teste; tornando-se impossível estimar com precisão o consumo de glicose induzido pela insulina.<sup>25</sup>

Ainda, a tolerância à glicose reflete a eficiência na qual o organismo metaboliza a glicose após uma carga oral de glicose. Apesar de o TTOG imitar a dinâmica da glicose e da insulina em condições mais fisiológicas que o teste de *clamp*, é importante reconhecer que a tolerância à glicose e a resistência à insulina não são conceitos equivalentes. Além dos efeitos da insulina na captação periférica de glicose, a secreção de insulina, o efeito incretina e outros fatores contribuem de forma importante para a tolerância à glicose. Dessa forma, o TTOG fornece informações úteis sobre tolerância à glicose, e não sobre resistência à insulina *per se*.<sup>25</sup> Diante dessa limitação, foram desenvolvidos índices derivados de modelos matemáticos que poderiam refletir melhor a resistência à insulina. Para tal, são utilizadas fórmulas simples programáveis em uma planilha. Há pelo menos três fórmulas que foram validadas em relação ao teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico em um número relativamente grande de indivíduos,<sup>26-28</sup> apresentadas no Quadro 1. Não há pontos de corte específicos para cada um dos métodos. Embora possam ser usados na prática clínica pela facilidade de execução do TTOG, são mais empregados na pesquisa e têm os valores finais interpretados em sua forma contínua ou em comparação de tercís, quartis, entre outras possibilidades.

**Quadro 1.** Índices empíricos para avaliação da sensibilidade à insulina a partir das dosagens bioquímicas obtidas no teste de tolerância oral à glicose.

Índices (referências)	Fórmulas
Matsuda <sup>26</sup>	$ISI = \frac{10000}{\sqrt{glicemia\ bas\ al * insulinemia\ bas\ al * glicemia\ m\ edia * insulinemia\ m\ edia}}$ <p>ISI significa <i>insulin sensitivity index</i> ou índice de sensibilidade à insulina, onde glicemia e insulinemia basais são as dosagens pré-glicose oral, e as glicemias e insulinemias médias são obtidas durante o TTOG – protocolo: 0, 30, 60, 90 e 120 minutos.</p>
Stumvoll <sup>27</sup>	$MCR = 18,8 - 0,27 * IMC - 0,0052 * insulinemia_{120} - 0,27 * glicemia_{90}$ <p>MCR significa <i>metabolic clearance rate</i> ou taxa de depuração metabólica, que reflete a sensibilidade à insulina, onde o IMC é em kg/m<sup>2</sup>, insulinemia<sub>120</sub> é a dosagem de insulina no tempo 120 minutos (pmol/L) e glicemia<sub>90</sub> é a glicemia no tempo 90 minutos (mmol/L). A unidade do MCR é mL min<sup>-1</sup>kg<sup>-1</sup>.</p>
OGIS <sup>28</sup>	$OGIS = f(glicemia\ bas\ al, glicemia_{90}, glicemia_{120}, insulinemia\ bas\ al, insulinemia_{90}, D)$ <p>OGIS significa <i>oral glucose insulin sensitivity</i> ou sensibilidade à insulina com glicose oral, onde são usadas as dosagens de glicose e insulina nos tempos indicados e D representa a dose de glicose oral utilizada em g/m<sup>2</sup> de superfície de área corporal. A função <i>f</i> é mais complexa do que a fórmula exemplificada acima e pode ser facilmente programada em uma planilha ou um aplicativo, disponíveis em <a href="http://webmet.pd.cnr.it/ogis/">http://webmet.pd.cnr.it/ogis/</a>. A unidade do OGIS é mL min<sup>-1</sup>m<sup>-2</sup>.</p>



## Índice HOMA-IR

O modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*Homeostasis Model Assessment* – HOMA-IR) foi iniciado por Robert Turner *et al.*<sup>29</sup> em 1979 e publicado em sua forma expandida por David Matthews *et al.* em 1985.<sup>30</sup> O índice HOMA-IR se baseia na relação de retroalimentação que existe entre produção hepática de glicose e produção de insulina pelas células beta para a manutenção da homeostase glicêmica no estado de jejum. O fígado é responsável por produzir cerca de 90% da glicose no estado de jejum, cujos 2/3 são utilizados por tecidos não

dependentes da insulina, principalmente o sistema nervoso central. Os tecidos dependentes da insulina, musculatura esquelética e fígado utilizam o terço restante. A insulina, por sua vez, regula a produção hepática de glicose e a captação de glicose para prevenir hiper ou hipoglicemia. Níveis elevados de glicose ou insulina sugerem resistência à insulina. Nesse contexto, o índice HOMA-IR expressa a resistência à insulina hepática e pressupõe que a resistência à insulina hepática e a periférica são equivalentes. O seu cálculo requer a mensuração da glicemia e da insulinemia obtidas em uma mesma amostra de sangue, após jejum de 8 a 12 horas, a partir das fórmulas:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[(\text{glicemia em mmol/L}) \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})]}{22,5}$$

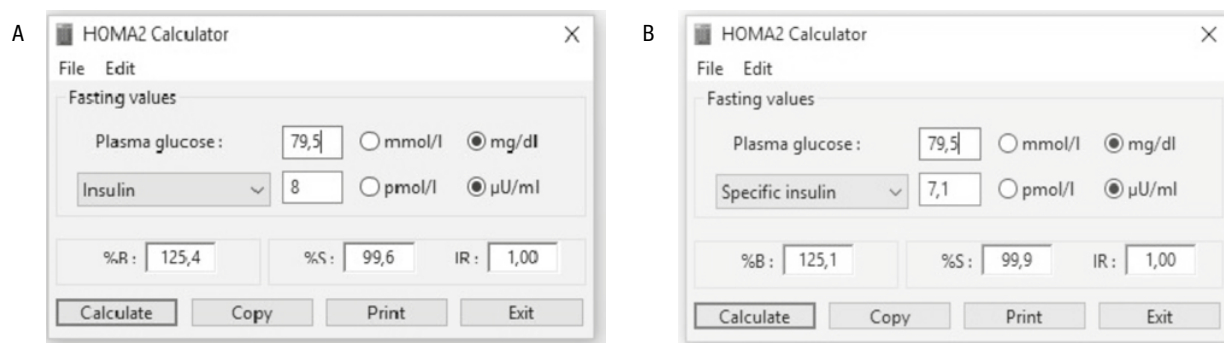
ou

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[(\text{glicemia em mg/dL}) \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})]}{405}$$

Onde o denominador de 22,5 é um fator de normalização, pois o produto de uma glicemia de jejum normal de 4,5 mmol/L por uma insulinemia de jejum normal de 5  $\mu\text{U/mL}$ , obtidos de um indivíduo “ideal e normal”, produz um HOMA = 1.<sup>30</sup>

Em 2004, foi publicado o *software* HOMA2 Calculator, o qual contém uma atualização do modelo matemático original.<sup>31</sup> O HOMA2 Calculator encontra-se disponível no seguinte endereço para *download* e utilização em diversas plataformas: <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>. A atualização do HOMA-IR incluiu variações na resistência à insulina hepática e periférica; possibilidade de utilização do cálculo em indivíduos hiperglicêmicos, com níveis de glicemia

acima de 180 mg/dL; e incluiu a contribuição dos níveis de pró-insulina circulantes. O modelo foi recalibrado para fazer os cálculos com dosagens de insulina, insulina específica e peptídio C para os ensaios laboratoriais atuais. Ainda, o novo modelo passou a calcular a sensibilidade à insulina expressa em porcentagem, sendo “100%” o valor de normalidade. Para resistência à insulina, o valor de normalidade continuou a ser de “1”, tendo como referência jovens adultos saudáveis.<sup>31</sup> Para melhor compreensão, na Figura 3 está ilustrado o cálculo da sensibilidade à insulina e da resistência à insulina para o mesmo indivíduo, utilizando-se o ensaio convencional para insulina e o ensaio laboratorial para insulina específica.



**Figura 3.** Exemplo de uso do *software* HOMA2 Calculator para avaliação da resistência à insulina em condições de jejum por meio do ensaio convencional de insulina (A) e do ensaio laboratorial para insulina específica (B).

Fonte: telas do *software* HOMA2 Calculator.

Considerando que a resistência à insulina se manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos<sup>12</sup> e que a população brasileira é uma das mais miscigenadas do mundo, pois resulta de cruzamentos étnicos entre colonizadores europeus, escravos africanos e ameríndios autóctones,<sup>32</sup> a utilização de pontos de corte validados para nossa população deve ser preferencial. No Brasil, três estudos utilizando a técnica de

*clamp* identificaram pontos de corte para o índice HOMA-IR em diferentes faixas etárias.<sup>33-35</sup> Para o índice HOMA2-IR, foi encontrado o valor > 1,80 para identificação de resistência à insulina em adultos e idosos.<sup>34</sup> Outro estudo brasileiro determinou pontos de corte para o índice HOMA-IR para a identificação de síndrome metabólica em adolescentes.<sup>36</sup> Os pontos de corte para o HOMA-IR estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Pontos de corte para os índices HOMA IR e HOMA2 IR obtidos na população brasileira.

Referências	População	Valor de corte para HOMA IR
Geloneze <i>et al.</i> <sup>33</sup> Geloneze <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Adultos e idosos	> 2,71
Silva <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Adolescentes	
	Púberes	> 4,07
	Pós-púberes	> 2,91
Rocco <i>et al.</i> <sup>36</sup>	Adolescentes	
	Sexo feminino	> 1,65
	Sexo masculino	> 1,95

HOMA IR: modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina.

## Índice QUICK

O QUICK, do inglês *quantitative insulin sensitivity check index*, ou índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina, é outro índice que pode ser obtido no estado de jejum, e que possui a mesma base conceitual do índice HOMA-IR. Contudo, possui interpretação inversa à do HOMA-IR, pois avalia a sensibilidade à insulina e não a resistência à insulina, visto que insulina e glicemia se encontram no denominador da fórmula.<sup>37</sup> Seu cálculo pode ser realizado a partir da seguinte maneira:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{Glicemia basal} + \log \text{Insulinemia basal})$$

Onde a glicemia basal é expressa em mg/dL e a insulina basal é expressa em microunidades por mL.

A transformação logarítmica das variáveis glicemia e insulina tem como objetivo normalizar a distribuição delas para acomodar a alta variabilidade obtida em indivíduos com hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipoinsulinemia para aqueles com falência acentuada das células beta. Essa correção favorece a correlação linear obtida com a sensibilidade à insulina avaliada pelo teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. Contudo, a mesma correção pode ser feita para o índice HOMA-IR. Não há ponto de corte específico para o índice QUICK, e a necessidade de transformação logarítmica pode dificultar sua aplicação. No estudo original, os autores encontraram as seguintes médias e desvios-padrão para o índice: não obesos  $0,382 \pm 0,007$ ; obesos  $0,331 \pm 0,010$ ; e indivíduos com diabetes  $0,304 \pm 0,007$ .<sup>37</sup>

## Índice TyG

O índice TyG foi proposto em 2008 por pesquisadores mexicanos,<sup>38</sup> com o objetivo de ter um marcador de resistência à insulina ainda mais acessível à prática clínica que o índice HOMA-IR. O índice se baseia no produto entre glicemia e trigliceridemia de jejum, obtidos na mesma amostra de sangue, calculados a partir da fórmula:

$$\text{Ln} [\text{Triglicérides de jejum (mg/dL)} \times \text{Glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$$

Onde Ln é o logaritmo neperiano.

A base fisiopatológica que fundamenta o uso do índice TyG para identificar a resistência à insulina inclui o comprometimento na oxidação e utilização de ácidos graxos. O aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado resulta em anormalidades do metabolismo da gordura, aumentando o conteúdo de triglicerídeos hepáticos, fortes determinantes da resistência à insulina hepática, com consequente aumento da produção de colesterol VLDL e de triglicerídeos circulantes.<sup>38</sup> Desde então, o índice TyG passou por validação em relação à técnica de *clamp* na população mexicana<sup>39</sup> e posteriormente na população brasileira.<sup>40</sup> Recentemente foram propostos pontos de corte para a população adulta mexicana, sendo os valores de 4,55 para mulheres e de 4,68 para homens.<sup>41</sup>

## Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

O fenótipo cintura hipertrigliceridêmica se baseia na presença concomitante de circunferência da cintura (CC) e triglicérides (TG) aumentados. Nos anos 2000, pesquisadores canadenses demonstraram que a combinação desses dois componentes da síndrome metabólica era capaz de predizer risco cardiovascular em homens, já que a circunferência da cintura se correlacionava positivamente com os níveis de apolipoproteína B e insulina; e que os níveis de triglicerídeos plasmáticos se correlacionavam positivamente com a concentração de partículas pequenas e densas de colesterol LDL. Cerca de 80% dos indivíduos que apresentavam o fenótipo (CC  $\geq 90$  cm e TG  $\geq 177$  mg/dL) apresentavam simultaneamente essa triade aterogênica.<sup>42</sup> Posteriormente, o mesmo achado foi confirmado em mulheres, considerando a CC  $\geq 85$  cm e TG  $\geq 133$  mg/dL.<sup>43</sup> Em 2006, um estudo demonstrou que o fenótipo era um bom marcador para identificar o risco de síndrome metabólica em adolescentes iranianos,<sup>44</sup> o que foi confirmado em outras publicações brasileiras.<sup>45-47</sup> Em homens suíços adultos com amplo espectro de adiposidade corporal, Carlsson *et al.*<sup>48</sup> definiram o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica como a presença de CC  $\geq 90$  cm e TG  $\geq 177$  mg/dL. Os autores desse estudo identificaram associação altamente significativa entre o fenótipo e a sensibilidade à insulina avaliada pela técnica de *clamp*. Após seguimento de longo prazo, mostrou-se que os indivíduos com o fenótipo tiveram risco aumentado para o desenvolvimento do diabetes.<sup>48</sup> No Brasil, um estudo mostrou que adolescentes com o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica apresentavam mais resistência à insulina de acordo com o teste de *clamp*.<sup>46</sup> Esse estudo também encontrou pontos de corte específicos por gênero e estadiu puberal: meninas púberes (CC:  $> 84,0$  cm e TG:  $> 87,0$  mg/dL), meninas pós-púberes (CC:  $> 88,5$  cm e TG:  $> 78,0$  mg/dL), meninos púberes (CC:  $> 94,0$  cm e TG:  $> 79,0$  mg/dL), meninos pós-púberes (CC:  $> 99,0$  cm e TG:  $> 86,0$  mg/dL). Pontos de corte específicos para a população adulta brasileira ainda não foram determinados.

## Marcadores de adiposidade central

A quantidade de tecido adiposo visceral acumulada na região abdominal apresenta relação direta com o grau de

resistência à insulina.<sup>49</sup> Na prática clínica, uma alternativa bastante acessível e pouco invasiva é a predição de resistência à insulina a partir da utilização de algumas medidas antropométricas. A circunferência da cintura e o diâmetro abdominal sagital ou “altura abdominal” estão entre os melhores indicadores antropométricos de gordura visceral e resistência à insulina.<sup>49-54</sup>

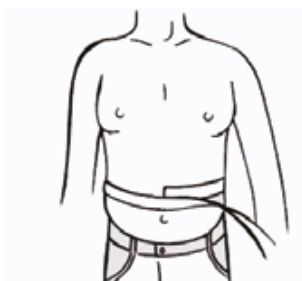

Uma variação existente é a relação cintura-altura, que se baseia no pressuposto de que a medida de circunferência da cintura possui relação de proporcionalidade com a medida da altura corporal de cada indivíduo.<sup>55</sup> Em indivíduos saudáveis, para alturas menores são esperadas menores circunferências da cintura, e para alturas mais elevadas são esperadas maiores circunferências da cintura. A proposta inicial da relação cintura-altura foi a presença de um ponto de corte universal de 0,5 para a identificação de obesidade abdominal e risco cardiovascular em ambos os gêneros e qualquer faixa etária.<sup>55</sup> Contudo, estudos posteriores à publicação inicial têm encontrado valores ligeiramente diferentes quando gênero e diferentes faixas etárias são analisados separadamente.<sup>56,57</sup>

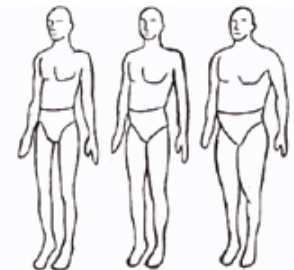

Outro marcador antropométrico proposto para triagem de resistência à insulina é a circunferência do pescoço, que se correlaciona positivamente com excesso de peso,<sup>58,59</sup> com fatores de risco cardiovascular e componentes da síndrome metabólica,<sup>60,61</sup> com a espessura das camadas íntima e média da artéria carótida<sup>62</sup> e com a resistência à insulina em si.<sup>63,64</sup>

Sua grande vantagem está na facilidade de obtenção da medida, pois não necessita de posição supina e de remoção de vestimentas do local de aferição. No Quadro 2 estão ilustrados os indicadores antropométricos de resistência à insulina aqui comentados e algumas considerações práticas.

Na população brasileira, o maior obstáculo para o uso dos marcadores antropométricos substitutivos de resistência à insulina está na falta de padronização dos pontos de corte. Futuros estudos nacionais, de seguimento prospectivo, com grandes amostras e em indivíduos saudáveis, poderão avaliar o desfecho “resistência à insulina” e identificar os pontos de corte ideais para cada gênero e faixa etária. Até o presente, temos diversos estudos nacionais transversais, com amostras de variados tamanhos e diferentes pontos de corte, os quais estão apresentados na Tabela 2. Alguns estudos investigaram a relação entre as medidas antropométricas com marcadores diretos de resistência à insulina, como o índice HOMA-IR e/ou o teste de *clamp*.<sup>46,50,63-68</sup> Outros estudos utilizaram marcadores de obesidade,<sup>56,59,69,70</sup> que por si só não são sinônimos de alteração metabólica, visto que há indivíduos obesos com o fenótipo metabólico de indivíduos saudáveis, embora não sejam maioria. Outros estudos avaliaram a associação dessas medidas antropométricas com o acúmulo de gordura visceral<sup>51</sup> ou a presença de componentes da síndrome metabólica e risco cardiovascular.<sup>36,67,71</sup> Por fim, nota-se uma diversidade de locais anatômicos utilizados para a aferição da mesma medida antropométrica.

**Quadro 2.** Considerações práticas sobre os principais indicadores antropométricos de resistência à insulina.

Circunferência da cintura	Considerações
 <p>Adaptada de: <a href="http://www.webmd.com/diet/waist-measurement">http://www.webmd.com/diet/waist-measurement</a></p>	<p>Requer fita métrica inelástica para aferição.          Há necessidade de remoção das roupas do local de aferição.          Há dificuldade em determinar proeminências ósseas para definição dos locais anatômicos em indivíduos com acúmulo de gordura na região abdominal.          Há dificuldade em realizar a aferição em indivíduos obesos com múltiplas cinturas e com abdome em forma de pêndulo.</p>
Diâmetro abdominal sagital	Considerações
 <p>Adaptada de: <a href="https://en.wikipedia.org/wiki/Sagittal_abdominal_diameter">https://en.wikipedia.org/wiki/Sagittal_abdominal_diameter</a></p>	<p>Requer maca de superfície firme e equipamento específico para aferição (<i>caliper</i> abdominal portátil).          Há necessidade de remoção das roupas do local de aferição.          Há dificuldade em determinar proeminências ósseas para definição dos locais anatômicos em indivíduos com acúmulo de gordura na região abdominal.</p>

Relação cintura-altura	Considerações
 <p>Adaptada de <a href="https://www.bmi3d.com/whtr-waisttoheightratio.html">https://www.bmi3d.com/whtr-waisttoheightratio.html</a></p>	<p>Requer fita métrica inelástica e estadiômetro para aferição. Mesmas considerações feitas para a medida da CC. <math>RCA = \text{Circunferência da cintura (cm)} / \text{Estatura (cm)}</math></p>
Circunferência do pescoço	Considerações
 <p>Adaptada de: <a href="http://docseducation.com/blog/does-patient%E2%80%99s-large-neck-circumference-rule-out-oral-sedation">http://docseducation.com/blog/does-patient%E2%80%99s-large-neck-circumference-rule-out-oral-sedation</a></p>	<p>Requer fita métrica inelástica para aferição. Medida não invasiva, pois não requer remoção de roupas, apenas de adereços da região do pescoço, no momento da aferição. Impossibilidade de utilização dessa medida em indivíduos com aumento da CP por disfunção tireoidiana.</p>

CC: circunferência da cintura; RCA: relação cintura-altura; CP: circunferência do pescoço.

**Tabela 2.** Pontos de corte para marcadores antropométricos de resistência à insulina, para diferentes faixas etárias, obtidos de estudos brasileiros.

Medida antropométrica/local anatômico de aferição	Amostra	Gênero e faixa etária	Valor de corte	Desfecho estudado	Referência
<b>Circunferência da cintura</b>					
Nível umbilical	80	Meninas de 4-5 anos	> 55,6 cm	Excesso de gordura androide	69
	104	Meninas de 6-7 anos	> 69,3 cm		
	197	Meninas de 8-9 anos	> 68,8 cm		
	104	Meninos de 4-5 anos	> 60,9 cm		
	122	Meninos de 6-7 anos	> 64,4 cm		
	181	Meninos de 8-9 anos	> 65,0 cm		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	179	Meninas de 10-19 anos	> 83,0 cm	Síndrome metabólica	36
	140	Meninos de 10-19 anos	> 80,5 cm		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	157	Meninas púberes	> 84,0 cm	Índice HOMA-IR, teste de <i>clamp</i>	46
	307	Meninas pós-púberes	> 88,5 cm		
	136	Meninos púberes	> 94,0 cm		
	221	Meninos pós-púberes	> 99,0 cm		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	557	Meninas pré-púberes	> 71,7 cm	Excesso de peso	70
		Meninas púberes	> 67,9 cm		
		Meninas pós-púberes	> 70,3 cm		
		Meninos púberes	> 66,5 cm		

Medida antropométrica/local anatômico de aferição	Amostra	Gênero e faixa etária	Valor de corte	Desfecho estudado	Referência
<b>Circunferência da cintura</b>					
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	1.206	Mulheres ≥ 20 anos	> 87,0 cm	Risco cardiovascular	71
	906	Homens ≥ 20 anos	> 95,0 cm		
Nível umbilical	300	Homens de 40-59 anos	> 88,8 cm	Índice HOMA-IR	66
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	138	Homens de 20-59 anos	> 89,3 cm	Índice HOMA-IR	50
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	8.121	Mulheres de 35-74 anos	> 86,0 cm	Síndrome metabólica	72
	6.772	Homens de 35-74 anos	> 92,0 cm		
<b>Diâmetro abdominal sagital</b>					
Nível umbilical	824	Mulheres de 18-65 anos	> 21,0 cm	Índice HOMA-IR, teste de <i>clamp</i>	65
Ponto médio entre as cristas ilíacas	57	Mulheres de 20-83 anos	> 19,3 cm	Gordura visceral	51
	51	Homens de 20-81 anos	> 20,5 cm		
Ao nível da menor cintura entre o tórax e o quadril	138	Homens de 20-59 anos	> 20,0 cm	HOMA-IR	50
<b>Relação cintura-altura</b>					
Nível umbilical	80	Meninas de 4-5 anos	> 0,500	Excesso de gordura androide	69
	104	Meninas de 6-7 anos	> 0,500		
	197	Meninas de 8-9 anos	> 0,470		
	104	Meninos de 4-5 anos	> 0,510		
	122	Meninos de 6-7 anos	> 0,510		
	181	Meninos de 8-9 anos	> 0,490		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	4.371	Meninas de 10-15 anos	≥ 0,475	Obesidade	56
	3.648	Meninos de 10-15 anos	≥ 0,489		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	5.026	Mulheres de 35-54 anos	≥ 0,550	Desfechos cardiometabólicos	73
	4.238	Homens de 35-54 anos	≥ 0,540		
Ponto médio entre última costela e crista ilíaca	5.428	Mulheres e homens ≥ 60 anos	≥ 0,550	Obesidade	74
<b>Circunferência do pescoço</b>					
Abaixo da proeminência laringea, perpendicular ao eixo longo do pescoço e ao nível da cartilagem cricoide	916	Meninas de 10-17 anos	> 32,7 cm	Obesidade	59
	752	Meninos de 10-17 anos	> 38,0 cm		
Ponto médio do pescoço	50	Meninas pré-púberes	> 32,0 cm	Índice HOMA-IR	63
	169	Meninas púberes	> 34,1 cm		
	59	Meninos pré-púberes	> 30,3 cm		
	110	Meninos púberes	> 34,8 cm		
Base do pescoço, abaixo da cartilagem cricoide	752	Mulheres de 18-60 anos	> 36,1 cm	Índice HOMA-IR, teste de <i>clamp</i>	64
	301	Homens de 18-60 anos	> 39,6 cm		
Logo acima da cartilagem cricoide e perpendicular ao eixo longo do pescoço, com o indivíduo sentado	4.916	Mulheres de 35-74 anos	> 34,1 cm	Presença de três fatores de risco cardiovascular, incluindo índice HOMA-IR	67
	3.810	Homens de 35-74 anos	> 40,0 cm		
	621	Mulheres > 18 anos	> 34,5 cm	Risco de diabetes	75
		Homens > 18 anos	> 39,5 cm		