



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

MARIA LUÍZA DE MARILAC SILVA

**O LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS NO DIAGNÓSTICO E
MONITORAMENTO DO *DIABETES MELLITUS***

Cuité-PB

2013

**O LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS NO DIAGNÓSTICO E
MONITORAMENTO DO *DIABETES MELLITUS***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Coordenação do Curso de
Bacharelado em Farmácia como
requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Farmácia na
Universidade Federal de Campina
Grande-Cuité.

ORIENTADOR: PROF DR. WYLLY ARAÚJO DE OLIVEIRA

CUITÉ-PB

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S5861 Silva, Maria Luíza de Marilac.

O laboratório de análises clínicas no diagnóstico e monitoramento do *diabetes mellitus*. / Maria Luíza de Marilac Silva – Cuité: CES, 2013.

33 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2013.

Orientador: Wylly Araújo de Oliveira.

1. *Diabetes mellitus*. 2. Teste de Tolerância á Glicose – laboratório - análise. 3. Hemoglobina Glicada – laboratório - diagnóstico. I. Título.

CDU 616.379-

008.64

MARIA LUÍZA DE MARILAC SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pelo discente **Maria Luíza de Marilac Silva**, do Curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito _____, conforme apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Defendida e Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

PROF. DR. WYLLY ARAÚJO DE OLIVEIRA

Orientador - UFCG

PROF. DR. CARLOS MÁRCIO MOURA PONCE DE LEON

Membro Examinador - UFCG

PROF. DR. FILLIPE DE OLIVEIRA PEREIRA

Membro Examinador - UFCG

CUITÉ – PB

2013

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho aos meus pais, irmãos e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida, aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, pela oportunidade de prestar vestibular e pela força e sabedoria de concluir um curso tão difícil como farmácia, aos meus pais **Antônio de Pádua da Silva e Genira Cipriano da Silva**, pela credibilidade e disponibilidade que foram depositados desde o início dessa jornada, aos meus irmãos **Monaliza Angélica Cipriano da Silva e Vinícius Brolin de Pádua Silva**, pelo companheirismo e respeito.

Ao meu orientador **Wylly Araújo de Oliveira**, pela disponibilidade, atenção e compromisso em me orientar nesse trabalho, embora tivesse outras ocupações.

Aos professores que desde o início me acompanharam e me ensinaram a ética, o profissionalismo e a humildade dentro e fora da sala de aula, ensinamentos esses que sempre levarei comigo.

Aos meus amigos e irmãos de coração que aqui conheci **Francisca Sabrina Vieira Lins, Haroldo Nunes, Bruno Santos Macêdo de Araújo e Rayssa Mayara de Oliveira Pereira**, bem como aos demais como **Morgana Barreto Grangeiro, Marília Gabriela de Lima Martins, Larice Brito de Vasconcelos, Áurea Marcela de Sousa Pereira, Monyelle Yvinne Alencar, Túlio Wagner Silva Marinho, Allana Louise Silva Batista**, pelos quase seis anos que passamos juntos compartilhando as mesmas alegrias, tristezas, agonias, descobertas e dificuldades.

Ao meu namorado e companheiro durante essa jornada **José Bruno Macêdo de Araújo**, pela paciência, compreensão, apoio e incentivo neste trabalho de conclusão de curso.

E aos meus familiares que infelizmente não puderam compartilhar em vida esse momento tão especial pra mim, como meus avôs maternos **Antônio de Hermógenes e Francisca Cipriano da Silva**, e minha querida e amada tia **Geralda Cipriano da Silva**.

Aqui fica o meu mais sincero e agradecido pedido de obrigada por contribuírem diretamente com essa vitória que não é minha, mas nossa. Que **Deus** continue sempre a iluminá-los.

RESUMO

Atualmente o *diabetes mellitus* vem mostrando-se um grande problema de saúde pública acometendo um grande número de pessoas no Brasil e no mundo. As complicações crônicas são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes portadores do *diabetes*, a exemplo das doenças cardiovasculares, por exemplo, representam as principais causas de morte. Além disso, outras doenças como obesidade em jovens, mostra-se como fator de risco para o desenvolvimento do *diabetes mellitus* tipo 2, assim como alguns hábitos, como o fumo e a ingestão de bebidas alcoólicas. Fazendo-se necessário a utilização de testes como a glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, teste oral de tolerância á glicose e o monitoramento com a frutosamina, aliados importantes no diagnóstico precoce dessa doença. A glicemia em jejum é o teste de primeira escolha, por ser mais econômico, e de fácil execução. A glicemia pós-prandial, importante como um fator de previsão de morte, como doenças cardiovasculares. A hemoglobina glicada, como um teste de glicose plasmática aleatório, salvando o paciente do risco de más interpretações resultantes da falta de correta informações sobre o tempo decorrido após a refeição e efeitos das drogas, e por fim, a frutosamina, como sendo um teste que pode ser utilizado para acompanhamento de gestantes ou para verificar o controle glicêmico nos últimos 15 a 21 dias (que é a meia vida da albumina). Tendo como objetivo este trabalho em ressaltar a importância do uso desses testes, bem como o seu monitoramento para facilitar a descoberta e o acompanhamento dos portadores do *diabetes* facilitando e melhorando a qualidade de vida dos mesmos.

Palavras chave: *Diabetes mellitus*, teste de tolerância à glicose, hemoglobina glicada, frutosamina.

ABSTRACT

Currently diabetes mellitus has been showing up a major public health problem affecting a large number of people in Brazil and worldwide. Chronic complications are largely responsible for the morbidity and mortality of patients with diabetes, such as cardiovascular disease, for example, represent the leading causes of death. In addition, other diseases such as obesity in young people, shows up as a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus, as well as some habits, such as smoking and drinking alcohol. Making it necessary to use tests such as fasting blood glucose, postprandial blood glucose, oral glucose tolerance, and monitoring with fructosamine, important allies in the early diagnosis of this disease. The fasting glucose test is the first choice because it is more economical, and easy to perform. The postprandial glycemia, as an important predictor of death, such as cardiovascular disease. Glycated hemoglobin as a random plasma glucose test, saving the patient from the risk of misinterpretation due to the lack of correct information about the elapsed time after the meal, and effects of drugs, and finally, fructosamine, as a test can be used for monitoring of pregnant women or to check the blood glucose control over the past 15 to 21 days (which is the half life of serum albumin). Aiming this work highlight the importance of the use of these tests, as well as its monitoring to facilitate the discovery and monitoring of patients with diabetes facilitating and improving the quality of life for ourselves.

Keywords: Diabetes mellitus, glucose tolerance test, glycated hemoglobin, fructosamine.

SUMÁRIO

1.0-	INTRODUÇÃO.....	9
2.0-	OBJETIVOS.....	12
3.0-	METODOLOGIA.....	13
4.0-	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
5.0-	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
5.1-	TESTES PARA O DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DO <i>DIABETES</i>:.....	18
5.1.1-	HEMOGLOBINA GLICADA.....	18
5.1.2-	GLICEMIA EM JEJUM.....	21
5.1.3-	TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE	22
5.1.4-	GLICEMIA PÓS-PRANDIAL	23
5.1.5-	FRUTOSAMINA	24
5.1.6-	MICROALBULMINÚRIA E PROTEINÚRIA	25
6.0-	CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
7.0-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1.0-Introdução:

Diabetes mellitus é um distúrbio metabólico determinado geneticamente, relacionado com deficiência absoluta ou relativa de insulina e que na sua manifestação clínica completa caracteriza-se por alterações metabólicas, complicações vasculares e neuropáticas (MAIA ; CAMPOS, 2005).

A classificação etiológica proposta atualmente para o *Diabetes Mellitus* inclui quatro categorias: *diabetes mellitus* tipo 1, *diabete mellitus* tipo 2, outros tipos específicos de *diabetes* e o *diabetes* gestacional (GROSS *et al.*, 2002).

Existe ainda, o *diabetes insipidus*, que contrário aos outros tipos de *diabetes* é caracterizado por um distúrbio na síntese, secreção ou ação do hormônio-antidiurético, que pode resultar em síndromes poliúricas com excreção aumentada de urina hipotônica. Sendo o *diabetes mellitus e insipidus* duas patologias diferentes, tendo como única semelhança a poliúria estabelecida (FIGUEIREDO ; RABELO, 2009).

No *diabetes* tipo 1 ocorre destruição das células beta do pâncreas, usualmente por processo auto-imune (forma auto-imune; tipo 1A) ou menos comumente de causa desconhecida (forma idiopática; tipo 1B). De uma forma geral, a instalação do quadro do *diabetes* tipo 1 auto-imune é relativamente abrupta e muitas vezes o indivíduo pode identificar a data do início dos sintomas (GROSS *et al.*, 2002).

O *diabetes mellitus* do tipo 2 é uma doença metabólica complexa, multifatorial e de presença global, que afeta a qualidade e o estilo de vida dos acometidos, podendo levar a uma redução pronunciada na expectativa de vida dessa população. Os portadores desse tipo de *diabetes* podem ter uma redução de 15 ou mais anos de vida, com a grande maioria morrendo em decorrência das complicações cardiovasculares (LYRA *et al.*, 2006).

Segundo Maraschin (*et al.*, 2010, p. 41):

Na categoria “outros tipos de *diabetes mellitus*”, destaca-se o *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), um subtipo que acomete indivíduos abaixo dos 25 anos, não obesos, sendo caracterizado por defeito na secreção de insulina, mas sem

provocar dependência da mesma. Apresenta herança autossômica dominante, envolvendo, portanto, várias gerações de uma mesma família. Existindo seis subtipos de MODY, classificados de acordo com a mutação genética identificada: MODY 1 (mutação no gene do fator de transcrição hepático HNF-4 α); MODY 2 (mutação no gene da glicoquinase); MODY 3 (mutação do HNF-1 α); MODY 4 (mutação no *insulin promoter factor -IPF*); MODY 5 (HNF-1 β) e MODY 6 (mutação no Neuro D1). Onde os tipos mais comuns são os MODYs 2 e 3, sendo os demais bastante raros.

O *diabetes* gestacional caracteriza-se pela intolerância aos carboidratos de graus variados de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto. Tendo como fatores de risco, idade superior aos 25 anos, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central excessiva de gordura corporal, história familiar de diabetes em parente de primeiro grau, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, macrossomia ou *diabetes* gestacional (SCHMIDT ; REICHEL, 1999).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2009, uma epidemia mundial dessa doença está em curso. Em 1985 estimava-se haver 30 milhões de portadores adultos em 1995, atingindo 173 milhões em 2002, com projeção de chegar a 300 milhões em 2030. Cerca de dois terços desses indivíduos com *diabetes mellitus* vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem a maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens coexistindo com o problema que as doenças infecciosas ainda representam.

Entre os indivíduos diagnosticados com *diabetes* mundialmente, estima-se que a maioria (90-95%) vive com *diabetes* tipo 2, enquanto de (5-10%), da população tem *diabetes* tipo 1. Estando a doença associada não somente com complicações específicas do *diabetes mellitus* em si, mas também com a diminuição na atividade física, uma vez que estudos sugerem que as condições co-mórbidas poderiam ter uma influência

cumulativa sobre a carga da doença, bem como efeitos na qualidade de vida e funcionalidade em indivíduos com *diabetes* (PLOTNIKOFF *et al.*, 2007).

Segundo Georg (*et al.*, 2005, p. 453, 454):

Mesmo em países desenvolvidos, apesar dos avanços científicos e do acesso fácil a cuidados contínuos de saúde, a prevalência do diabetes está aumentando e intervenções com a finalidade de prevenir tal condição, como a atividade física e dieta, são subutilizados. Sendo o jejum prévio, história sobre tratamento para o *diabetes*, resultado do teste de rastreamento e características sócio demográficas, importantes para o diagnóstico precoce do *diabetes mellitus*. Uma vez que, prevalência do *diabetes mellitus* não diagnosticado é alta, com 25% dos indivíduos com evidências de complicações microvasculares no momento do diagnóstico clínico.

A estratégia de prevenção das complicações crônicas do *diabetes mellitus* baseia-se no controle da hiperglicemia para tratamento precoce de suas complicações. É consenso a necessidade da manutenção de um controle glicêmico satisfatório em todos os pacientes, isto é, um grau de controle que previna a sintomatologia aguda e crônica atribuída à hiperglicemia e à hipoglicemia (BEM ; KUNDE, 2006).

2.0-OBJETIVOS:

Realizar uma revisão bibliográfica em artigos científicos e periódicos sobre *diabetes mellitus*, dando enfoque a importância dos testes utilizados no seu diagnóstico e monitoramento no Laboratório de Análises Clínicas.

3.0-METODOLOGIA:

O estudo realizado teve como fonte artigos científicos e periódicos que tiveram como fonte de pesquisa o Scielo, periódicos da CAPES, Science Direct, as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Americana de Diabetes e literaturas relacionadas ao assunto. Tendo como período de buscas, estudos publicados sobre o assunto no período entre 2002 e 2013.

4.0-REVISÃO DA LITERATURA:

O *diabetes mellitus* é uma disfunção metabólica de múltipla etiologia caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da deficiência na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos (TOSCANO, 2004). E que na sua manifestação clínica completa é caracterizado por alterações metabólicas, complicações vasculares e neuropáticas (MAIA ; CAMPOS, 2005).

Os critérios atuais para o diagnóstico do *diabetes mellitus* são, Hemoglobina Glicada com valor de referência 6,5%, devendo ser realizado em um laboratório, utilizando um método que seja certificado pelo NGSP (**National Glycohemoglobin Standartization Program**), e padronizado para o DCCT (**Diabetes Control and Complications Trial**). A Glicose no Plasma em Jejum tendo como valor de referência 126 mg/dL, com nenhuma ingestão calórica por pelo menos oito horas. O Teste Oral de Tolerância á Glicose, com a ingestão de 75g de glicose anidra dissolvida em água duas horas após a refeição, tendo como valor de referência 200 mg/dL, devendo o ensaio ser descrito de acordo com a Organização Mundial de Saúde. E o teste com a Glicose Plasmática Aleatória em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, tendo como valor de referência 200 mg/dL, onde na ausência de hiperglicemia, o resultado deverá ser confirmado por meio de testes de repetição (ADA, 2013).

De acordo com um estudo realizado por Pace (*et al.*, 2006, p. 4):

Os principais sinais e sintomas que levam os pacientes a procurarem o atendimento do profissional de saúde com a suspeita de *diabetes mellitus* são problemas visuais, polidipsia, poliúria, cansaço, boca seca, tendo os mesmos pacientes, como principais problemas de saúde relacionados ou causados pelo *diabetes mellitus*, a hiperglicemia, hipoglicemia, coma, cetoacidose, problemas renais, oftálmicos, problemas gastrointestinais, vasculares e nos pés.

As complicações crônicas do *diabetes mellitus* são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes diabéticos. As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte (52%) em pacientes diabéticos do tipo 2. Diversos fatores de risco, passíveis de intervenção, estão associados ao maior

comprometimento cardiovascular, entre eles estão, presença da Nefropatia Diabética e da Hipertensão Arterial Sistêmica, onde o seu impacto desfavorável juntamente com as dislipidemias sobre a morbimortalidade cardiovascular é amplamente reconhecido, bem como a freqüente associação destas condições ao *diabetes mellitus*. Dados da Organização Mundial de Saúde mostram significativa elevação da mortalidade de indivíduos com *Diabetes Mellitus* tipo 1 e 2 na presença de Hipertensão Arterial Sistêmica. Por outro lado, são numerosas as evidências de que o tratamento anti-hipertensivo é capaz de reduzir a incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos com e sem o *diabetes mellitus*. Também a intervenção sobre a dislipidemia tem se mostrado benéfica no controle da doença macrovascular de indivíduos diabéticos (GROSS ; NEHEME,1999).

Segundo Kuzuya (*et al.*, 2002, p. 68):

Se a anormalidade metabólica do *diabetes mellitus* for leve, os pacientes podem ser assintomáticos, enquanto que na presença de hiperglicemia evidente, os sintomas característicos tais como sede, polidipsia, poliúria e perda de peso ocorrem frequentemente. Em casos graves, cetoacidose ou hiperglicemia-hiperosmolar podem ocorrer e levar a perturbações da consciência, coma e até mesmo a morte se não forem tratados adequadamente. Com longa duração do metabolismo do *diabetes*, complicações específicas, principalmente envolvendo pequenos vasos (retinopatia, nefropatia e neuropatia), podem surgir e levar a resultados graves tais como perturbação da visão, insuficiência renal, e gangrena. Além do *diabetes mellitus* acelerar e agravar a ocorrência de aterosclerose, aumentando os riscos de infarto do miocárdio, infarto cerebral e doença arterial oclusiva. Concluindo que estas complicações, constituem as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos.

O *diabetes mellitus* agrava-se mais ainda diante da sua fisiopatologia, como a obesidade em jovens com *diabetes* tipo 2 por exemplo, tendo, suas manifestações clínicas heterogêneas indo desde sintomas leves até a cetoacidose diabética. Onde as taxas crescentes de *diabetes mellitus* tipo 2 no jovem seguem em paralelo ao aumento da obesidade, a qual constitui o mais importante fator de risco para a redução da

sensibilidade à insulina. Tendo como outras condições de risco para o *diabetes mellitus* tipo 2, minorias étnicas, história familiar dessa patologia, *diabetes* materno durante a gestação, idade puberal e situações associadas à Resistência à Insulina – como a Síndrome dos Ovários Policísticos. A fisiopatologia do *Diabetes Mellitus* tipo 2 tem sido muito estudada em adultos, sendo aceita como condições necessárias à resistência á insulina em conjunto com a disfunção da célula beta. Sendo que os estudos da fisiopatologia em jovens ainda são escassos e conflitantes (HALA ; SILVA, 2009).

Além disso, o *diabetes mellitus* do tipo 2 favorece o aumento da morbidade e da mortalidade por doenças cardiovasculares. Com uma íntima relação entre o *diabetes mellitus* do tipo 2 e as doenças cardiovasculares levando à hipótese do "solo comum", ou seja, as duas apresentam mesmo componente genético e mesmos antecedentes ambientais, sendo a resistência insulínica considerada um dos principais possíveis antecedentes (MCLELLAN *et al.*, 2008).

As amputações de membros inferiores, em pacientes com diabetes também acontecem. Estudos indicam que a ulceração dos pés precede cerca de oitenta e cinco por cento (85%) delas. A longa duração da doença, a hiperglicemia prolongada, a dislipidemia, os hábitos de fumar e ingerir bebida alcoólica, a presença de neuropatia, de doença vascular periférica e de lesões ulcerativas prévias são alguns dos fatores de risco para amputações de membros inferiores em pessoas com *diabetes mellitus* (GAMBA *et al.*, 2004).

O diagnóstico dos variados graus de intolerância à glicose é baseado na Glicemia em Jejum ou no Teste Oral de Tolerância à Glicose. Embora a Glicemia de Jejum seja mais fácil de ser realizada, sua sensibilidade é baixa. Por isso, recomenda-se o Teste Oral de Tolerância à Glicose, como padrão ouro. Ele é realizado após a ingestão de 1,75 g/kg de glicose (máximo: 75 g), medindo a glicemia em jejum e após 2 h. Para realizar o teste, o paciente não deve estar sendo tratado com corticóide, nem ter tido infecções pulmonares agudas há pelo menos um mês. Devendo resultados anormais ser confirmados por um segundo exame, principalmente naqueles pacientes sem sintomatologia do *diabetes*. Pacientes com Glicemia em Jejum \geq 126 mg/dL não necessitam realizar o Teste Oral de Tolerância a Glicose (ALVES *et al.*, 2007).

O *pré-diabetes* é uma condição clínica caracterizada por uma alteração da glicemia de jejum e/ou alteração da tolerância à glicose, podendo ser classificado como

uma condição intermediária entre níveis normais de tolerância à glicose e o *diabetes* tipo 2. Glicemia de Jejum Alterada é, atualmente, definida por uma concentração de glicose no sangue maior ou igual a 100 mg/dL e menor que 126 mg/dL estando o paciente em jejum. Tolerância à Glicose Diminuída caracteriza-se por uma glicemia elevada 140 e maior 200 mg/dL duas horas após o Teste Oral de Tolerância à Glicose, e a tolerância normal à glicose é estabelecida com a constatação de uma glicemia de jejum menor que 100 mg/dL e pós-prandial menor que 140 mg/dL após 120 minutos de sobrecarga de glicose. O pré-diabético pode ser considerado, portanto, um indivíduo com glicemia de jejum elevada e resposta normal à sobrecarga de glicose ou um indivíduo com glicemias pós-prandiais aumentadas, mas com glicemias normais em jejum ou, ainda, ambas as condições associadas de quinze por cento (15%) a vinte por cento (20%) de todos os casos de pré-*diabetes*, sendo sua progressão para o diabetes tipo 2 lenta e insidiosa, contribuindo para o aumento da prevalência de casos sub-diagnosticados de *diabetes* tipo 2 e aumento da prevalência das complicações da doença, principalmente o risco de doença cardiovascular (FONSECA ; FONSECA, 2008).

5-RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- TESTES PARA O DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DO *DIABETES MELLITUS*:

5.1.1- HEMOGLOBINA GLICADA:

O termo genérico “hemoglobina glicada” refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. O termo “hemoglobina glicosilada” tem sido erroneamente utilizado como sinônimo de hemoglobina glicada. O processo de “glicação” de proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutores como a glicose, ao contrário do processo de “glicosilação”, que envolve uma ligação enzimática e instável (ANDRIOLO *et al.*, 2009).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes 2012, recentemente, uma discussão com prós e contras propôs a utilização deste teste como critério diagnóstico para esta doença, sendo o valor maior ou igual a 6,5% adotado como critério. Porém, esse marcador ainda possui limitações para o diagnóstico do *diabetes* tipo 1, como por exemplo em recém diagnosticados, e ainda sofre muitas variações metodológicas e falta de padronização que permita adotá-lo com segurança para o diagnóstico da criança com diabetes por exemplo.

Como a quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue, e como os eritrócitos têm meia vida de aproximadamente 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina informa uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 60 a 90 dias que antecedem a coleta de sangue para o exame (SUMITA ; ANDRIOLO, 2008).

Segundo (CAMARGO ; GROSS, 2004), existem mais de 30 métodos diferentes para a dosagem de Glico-Hemoglobina disponíveis para uso no laboratório clínico. Medindo os níveis glicêmicos baseado nas diferenças físicas, químicas ou imunológicas entre a fração glicada (HbA1 ou HbA1c) e a não-glicada (HbA1o).

Tabela 1. Métodos para dosagem de glico-hemoglobina no laboratório clínico. * (CAMARGO ; GROSS, 2004)

Princípio Geral	Método	Princípio específico	Tipo de GHb dosada	Principais Interferentes	CV (%) Interensaio	Certificação NSGP	Marcas Comerciais Disponíveis
Separação por diferença de carga das frações	Minicoluna - Troca Iônica	HbA ₁ , menos positiva em pH neutro, liga-se mais fracamente à coluna e elui primeiro	HbA ₁	HbF e outras Hb Lipemia/Ictericia Temperatura Fração lábil Uremia pH	> 10	Não	Labtest ** Biodiagnóstica ** Doles Biosystem
	HPLC - Troca Iônica	Frações glicadas são eluídas por gradiente de pH	HbA ₁ A _{1α} A _{1β} A _{1c} Lábil (?)	HbF e outras Hb Uremia/Aspirina Vitamina C (?) Vitamina E (?)	< 5	Sim	Biorad Variant I e II TOSOH Hitachi Menarini
	Eletroforese	Migração em campo elétrico; HbA _{1c} é mais lenta devido à glicose.	HbA ₁ A _{1c}	Uremia HbF	5 - 10	Sim	Beckman Sebia Helena
Separação por ligação a compostos específicos	Cromatografia por Afinidade	Afinidade com ácido amino fenilborônico (HPLC e minicolunas)	GHb Total	?	< 5	Sim	Primus HPLC Pierce e Isolab Minicolunas
	Afinidade/Captura Iônica	Afinidade + captura iônica + fluorescência	GHb Total	?	5 - 6	Sim	IMX Abbot
	Imunoensaios	Imunoturbidimetria (IT) Imunoaglutinação (IA)	HbA _{1c} (S _{1c} , C _{1c} , D _{1c})	?	6 - 8	Sim	TinaQuant Roche Dade Bering Dimension DCA Bayer Metrika

* Métodos referência IFCC não são aplicados para uso na rotina e não constam na tabela.

** Teste disponível apenas no Brasil.

Os resultados de métodos que utilizam diferentes princípios do ensaio mostram excelente correlação, e não há dados convincentes para mostrar que qualquer um dos modos ou analitos utilizados é clinicamente superior à de qualquer outro. Em geral, qualquer situação que reduz a sobrevivência de eritrócitos ou diminui a média de idade dos eritrócitos falsamente reduz os resultados dos testes Hemoglobina Glicada independentemente do método de ensaio. Vitaminas C e E, por exemplo, relatam a resultados falsamente baixos de teste, possivelmente inibindo a glicação da hemoglobina. Anemia por deficiência de ferro é relatado para aumentar os resultados do teste. Além disso, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, uremia, alcoolismo crônico, crônica ingestão de salicilatos, a dependência de opiáceos, hemoglobinopatias, e quimicamente derivados modificados de hemoglobina, pode interferir com alguns métodos de ensaio (GOLDSTEIN *et al*, 2009).

A Hemoglobina Glicada significativamente correlacionada com níveis de glicose plasmática aleatórios, nos salva do risco de más interpretações resultantes da falta de correta informações sobre o tempo decorrido após a refeição e efeitos das drogas, podendo ser utilizado como uma ferramenta confiável, viável e bastante precisa para o rastreio do *diabetes mellitus*. Uma vez que, correlaciona-se de forma significativa com níveis de glicose plasmática aleatórios, onde para cada 1% de Hemoglobina Glicada (HbA1c) que sobe, dois vírgula três por cento (2,3%) mmol/L de glicemia aleatória aumenta também (AZIM *et al.*, 2010).

De acordo com um estudo aplicado numa população japonesa de 6.406 pessoas, ficou claro que a Hemoglobina Glicada deve ser um teste aplicável na prevenção de problemas macro-vasculares, tendo em vista que seus resultados mostraram-se alterados (WANATABE *et al.*, 2010).

5.1.1.1-LIMITAÇÕES:

Esse teste tem como inconvenientes o fato do custo mais elevado, a acessibilidade á prova em muitas áreas do mundo, além de seu poder de diagnóstico ser um terço menos de casos de *diabetes mellitus* quando comparados aos testes que utilizam a glicose de jejum, bem como suas limitações em alguns casos como pessoas com anemias, hemoglobinopatias, não podendo, substituir a determinação de glicose no plasma em jejum, assim como a determinação de glicose duas horas após a ingestão de glicose setenta e cinco gramas (ESPINO *et al.*, 2010).

Ainda, segundo Lappola (*et al.*, 2011, p. 468, 469, 472):

A Hemoglobina Glicada apresenta como desvantagens no caso de gravidez, variações sazonais, a possibilidade de apresentar diagnóstico errado, devido aos efeitos *in vivo* pelas condições fisiológicas as quais não podem ser tratadas *a priori*, bem como o diagnóstico errado devido a condições patológicas como o *diabetes mellitus* tipo 1 em rápido desenvolvimento, malária, anemia hemolítica, e deficiência de ferro.

Um estudo realizado visando analisar a concordância de diagnóstico entre os testes, de Glicemia em Jejum, Teste Oral de Tolerância á Glicose, e Hemoglobina Glicada, mostrou que o uso isolado desta (6,5%), para o diagnóstico do *diabetes*

mellitus identifica uma população diferente de pacientes quando comparada com a Glicemia em Jejum e/ou Teste Oral de Tolerância à Glicose, e pode não ser suficiente para o correto diagnóstico desta doença. Neste estudo, os indivíduos diagnosticados somente pelo uso da Hemoglobina Glicada tinham como característica indivíduos mais velhos, possuírem maior circunferência da cintura e apresentarem níveis séricos mais elevados de creatinina e LDL colesterol, quando comparados com os indivíduos que foram diagnosticados com *diabetes mellitus* pelos testes baseados na Glicemia em Jejum e o Teste oral de Tolerância à Glicose. Estes pacientes também apresentaram mais história de hipertensão e familiar positiva para hipertensão e doença cardiovascular (CAVAGNOLLI *et al.*, 2010).

5.1.2- GLICEMIA EM JEJUM:

Este teste é o modo clássico de diagnosticar o *diabetes mellitus*. É de grande importância, em virtude da necessidade de se estabelecer o diagnóstico cada vez mais precoce do *Diabetes mellitus* e de meios práticos de fazê-lo, para que se possa tentar, com o tratamento também iniciado precocemente, diminuir a morbi-mortalidade desta doença tão frequente e crescente na população mundial (FILHO *et al.*, 2002).

A Glicemia plasmática em jejum tem o uso indicado pela sua maior simplicidade, disponibilidade e reprodutibilidade, sendo este o método preferencial para o diagnóstico e confirmação, devendo ser repetido, com uma segunda medição, em dia diferente, pois as alterações da homeostasia da glicose representam estádios metabólicos intermediários entre a regulação normal da glicose e o *diabetes mellitus*, sendo um fator de risco que indica uma possibilidade acrescida de futura progressão para o *diabetes* tipo 2 e para o aparecimento de doenças cardiovasculares (PAIVA, 2009).

Este teste é também, juntamente com o Teste Oral de Tolerância à Glicose, preferencial para o rastreamento do *diabetes mellitus* Gestacional, tendo diagnóstico baseado nas determinações da Organização Mundial da Saúde, que preconiza o Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75 gramas (TOTG-75g), com medida das glicemias plasmáticas venosas de jejum e 2h. Considerando-se diagnóstico do *diabetes mellitus* Gestacional (DMG), se a glicemia de jejum for maior ou igual a 126 mg/dL ou a de 2 h (TOTG-75g) maior ou igual a 140 mg/dL. Na gestante, cujo rastreamento ou avaliação diagnóstica for negativa entre a vigésima quarta e vigésima oitava semanas, e que

apresente um quadro sugestivo de DMG (ganho de peso acentuado, macrosomia ou poliidrânio na avaliação ultrasonográfica), deve-se considerar uma nova reavaliação na trigésima segunda semanas com um Teste Oral de Tolerância à Glicose (MONTENEGRO Jr *et al.*, 2000, p. 522).

5.1.2.1- LIMITAÇÕES:

O teste de glicemia em jejum reflete o nível atual e instantâneo no momento exato do teste, ou seja, é um teste que revela a quantidade exata de glicose sanguínea no momento da realização do teste, não refletindo a glicemia média dos últimos tempos (ANGELUCCI *et al.*, 2008).

5.1.3- TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE:

Este é um teste auxiliar no diagnóstico do *diabetes mellitus*, utilizado quando os critérios da medição da glicemia em jejum encontram-se superior á 100mg/dL e inferior á 126mg/dL, ou quando a glicose plasmática encontra-se menor á 100mg/dL, na presença de dois ou mais fatores de risco como, história familiar (de primeiro grau) do *diabetes mellitus*, e *diabetes mellitus* gestacional prévio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

De acordo com Rudge (*et al* 2005, p. 692):

Este teste é indicado para a confirmação do diagnóstico do *diabetes mellitus* gestacional com sobrecarga de 100g para gestantes que excederam o valor limite no Teste Oral de Tolerância á Glicose após a ingestão de 50g de glicose (definindo como limites de normalidade para esse exame), respectivamente para o jejum, uma, duas e três horas após a ingestão de glicose. Sendo dois valores iguais ou superiores a estes, confirmatórios para o diabetes gestacional.

5.1.3.1-LIMITAÇÕES:

As advertências sobre o Teste oral de Tolerância à Glicose são numerosas porque 75 ou 100g de glicose quase nunca é ingerido durante uma refeição e, mais importante, muitos eventos associados com a ingestão de uma solução de glicose pura

(após duas horas realizada a refeição), não incorporam os numerosos eventos metabólicos associados a realização de uma refeição mista (CERIELO, 2005).

5.1.4- GLICEMIA PÓS-PRANDIAL:

A glicemia 2 horas pós-sobrecarga e a Glicemia Pós Prandial medem os picos atingidos em resposta ao teste com 75 g de glicose oral (TOTG) ou à refeição e têm sido consideradas equivalentes no que diz respeito aos seus significados fisiopatológico e quanto ao fator da idade. Relaciona-se entre a secreção de insulina, quantidade e o tipo de carboidratos ingeridos. O nível glicêmico começa a aumentar 10 minutos após ingestão alimentar, atinge os seus valores máximos aos 60 minutos após ingestão e habitualmente ocorre aproximação aos níveis basais em 2 a 3 horas. Sabe-se que após o café da manhã, o nível é maior do que em outros momentos do dia. Supõe-se que em pacientes diabéticos ocorra comportamento semelhante aos dos indivíduos normais, e desse modo, recomenda-se a mensuração da glicemia 2 horas após esta refeição quando se procura avaliar o controle pós-prandial (GROSS *et al.*,2003).

Segundo (CERIELLO 2005, p. 1-7):

Este teste prevê infartos em indivíduos com *diabetes* do tipo 2, bem como o espessamento da carótida mediointimal. Além disso, a dislipidemia é também um fator de risco reconhecido para Doenças Cardiovasculares em pacientes com diabetes, e a hiperlipidemia pós-prandial contribui para esse risco, tendo em vista que, levando a hipótese de quanto maior for a hiperlipidemia pós-prandial, maior será concomitantemente a hiperglicemia pós-prandial. Sendo a compreensão do impacto de eventos cardiovasculares um tratamento especificamente dirigido tendo a redução da glicose pós-prandial glicose como um fator crucial.

5.1.4.1- LIMITAÇÕES:

A Glicemia Pós-Prandial depende de uma inter-relação entre a secreção de insulina e glucagon, a quantidade e o tipo de carboidratos ingeridos. O pico glicêmico

depende da quantidade de carboidratos, tipo e composição da refeição e, ainda, do horário do dia em que a refeição é realizada. Além disso, a hiperglicemia pós-prandial na mulher grávida é bastante deletéria e compromete o desfecho da gestação (GROSS *et al.*, 2003).

Segundo (Cruzes, et al., 2008):

Este teste depende da interação de uma série de fatores. Embora a quantidade de carboidratos das refeições seja a principal determinante, outras variáveis intrínsecas e extrínsecas podem influenciá-la. As variáveis intrínsecas incluem o tipo específico de alimento ingerido, tipo de amido contido nele, estilo de preparação e grau de processamento. As variáveis extrínsecas incluem o nível de glicemia prévio à refeição, co-ingestão de outros macronutrientes (proteínas e gorduras), insulina disponível e resistência insulínica

5.1.5-FRUTOSAMINA:

As frutosaminas são proteínas séricas glicadas formadas continuamente resultantes da ligação entre a glicose e proteínas circulantes de maneira não enzimática, irreversível. Esta glicação é dependente da concentração sérica de glicose e proteínas, especialmente a albumina, e correspondem à avaliação glicêmica de aproximadamente duas a três semanas (MORAES *et al.*, 2011).

A albumina é uma proteína principal de circulação no sangue, podendo sofrer um aumento de glicação no *diabetes*. A partir de estudos recentes, tornou-se evidente que a glicação tem implicações importantes para ações de albumina e impacto no funcionamento celular. Níveis frutosamina são significativamente aumentados na albumina em pacientes com diabetes sendo alterações estruturais e funcionais de albumina induzida por glicação de particular interesse como numerosos estudos *in vivo* tendo relatado o forte envolvimento de albumina glicada no desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do diabetes (DUBOURG *et al.*, 2012).

Deve-se ressaltar que os níveis ideais de frutosamina ainda não foram definitivamente estabelecidos e que os resultados desse teste podem ser influenciados pela

presença de proteinúria maciça, doença intestinal perdedora de proteínas ou pelo tratamento com diálise peritoneal. Em pacientes com *diabetes mellitus* pode haver a necessidade da realização de ensaios mais sensíveis às alterações à curto prazo nas concentrações médias de glicose sanguínea. Sendo os valores de referência de 205 a 285 micromol/L (CARVALHO ; OLIVEIRA, 2012).

Em um estudo realizado em gestantes, fetos nos quais foram identificados quaisquer Achados Ecográficos de Cardiopatia Congênita (AECC), apresentaram valores médios mais elevados nos níveis de frutossamina do que nas gestantes cuja ecocardiografia fetal não mostrava anormalidades. No presente estudo, 24 entre as 65 gestantes (36,9%) avaliadas tinham a primeira dosagem de frutossamina anormal registrada em seu prontuário e 83,3% de seus fetos apresentaram Achados Ecográficos de Cardiopatia Congênita (AECC). Mostrando que o teste de frutossamina materna, obtido no segundo trimestre, para direcionar gestantes de risco aos centros de referência em ecocardiografia fetal pode ser utilizado (REIS *et al.*, 2010).

5.1.5.1-LIMITAÇÕES:

O teste da frutossamina não é facilmente disponível na prática laboratorial diária. Como a albumina, maior componente dela, tem meia-vida curta, cerca de 2 a 3 semanas, o seu teste reflete o controle glicêmico de curto prazo. A utilidade clínica deste teste não está bem estabelecida, sendo esse recurso, geralmente, recomendado em situações nas quais o teste de Hemoglobina Glicada apresente algum problema, para então ser utilizado para o monitoramento desta doença (ANDRIOLO, *et al.*, 2009).

5.1.6-MICROALBUMINÚRIA E PROTEINÚRIA:

A microalbuminúria trata-se de um teste para o monitoramento do *diabetes mellitus* sendo classificada como a excreção urinária de pequenas quantidades de albumina, a qual se encontra abaixo dos limites de sensibilidade dos métodos tradicionais de dosagens de proteínas. Podendo auxiliar em um diagnóstico mais precoce de problemas renais como a nefropatia diabética servindo como um sinal de alerta pra esse problema, que surge diante das disfunções e lesões endoteliais na micro e macro-circulação, estando presente em 30% dos pacientes diabéticos de meia idade, onde valores de albumina entre 17mg/L e 174mg/L em amostra casual de urina exibem

sensibilidade de 100% e especificidade de 79,6% para o diagnóstico da microalbuminúria (PEREIRA *et al.*, 2010).

Na fase clínica de nefropatia, também conhecida como fase de proteinúria, os pacientes apresentam excreção urinária de albumina > 200 µg/min (macroalbuminúria) ou proteinúria > 500 mg/24h. Nesta etapa, na ausência de intervenção específica, ocorre perda progressiva da função renal, representada pela queda da filtração glomerular de 1 ml/min/mês nos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e 0,5 ml/min/mês nos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (GROSS *et al.*, 2005).

O curso clínico da nefropatia diabética parece evoluir do estado de normoalbuminúria, com aumento progressivo da Excreção Urinária Aumentada, para a faixa de microalbuminúria, proteinúria e insuficiência renal terminal, sendo a taxa de progressão entre os estágios de 2 a 3% ao ano nos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (ADLER *et al.*, 2003).

A nefropatia diabética pode ser diagnosticada precocemente pela medida da albuminúria, ou seja, quantidade de proteínas (albumina) perdidas na urina. Atualmente já estão bem definidos procedimentos simples e efetivos para realizar o rastreamento. A dosagem da albuminúria é usualmente realizada em urina coletada durante a noite com tempo marcado ou em 24 horas com ou sem tempo marcado. Estes tipos de coletas apresentam algumas desvantagens como o incômodo para o paciente de realizar a coleta em 24 horas e anotar os horários, além da possibilidade de o paciente cometer erros durante o procedimento, como desprezar alguma das micções ou anotar o tempo de maneira incorreta. Com o objetivo de facilitar e diminuir os custos do diagnóstico da microalbuminúria, o rastreamento pode ser realizado com a medida da albumina em uma amostra de urina casual e, se alterado, deve ser confirmado com uma nova coleta de urina em amostra ou em 24 horas com tempo marcado (ZELMANOVITZ *et al.*, 1997).

6.0- CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O *diabetes mellitus* é uma doença que afeta a população mundial, e que vem aumentando gradativamente com o passar dos anos, fazendo-se necessários cuidados especiais, pois ela pode desencadear problemas de saúde como doenças cardiovasculares por exemplo o que torna essa doença ainda mais complicada.

Por isso, o monitoramento do estado glicêmico, através dos testes de glicemia realizados por pacientes portadores do *diabetes*, é um padrão primordial para o tratamento desta doença, sendo os mesmos muito importantes para seu acompanhamento, de forma a avaliar a eficácia da terapia que está sendo adotada pelos profissionais de saúde, o ajuste da dieta, a prática de exercícios e o uso da própria medicação a fim de controlar da melhor maneira possível a glicose do paciente.

Os testes de Glicemia em Jejum, Glicemia Aleatória (pós-prandial), Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), Hemoglobina Glicada e Frutosamina, por exemplo, são utilizados como meio de prevenir e diagnosticar precocemente o *diabetes mellitus*, objetivando melhorar consequentemente o tratamento desta doença, e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por esta.

A Glicemia em Jejum, é o teste de primeira escolha por ter maior acessibilidade por ser mais barato sendo utilizado, tendo como vantagem a descoberta precoce desta doença. A Glicemia Aleatória é um teste utilizado para a confirmação do *diabetes mellitus* para pacientes com sinais clássicos de hiperglicemia. O Teste Oral de Tolerância à Glicose é bastante utilizado para auxiliar no rastreamento do *diabetes* gestacional. A Hemoglobina Glicada, sendo um teste bastante utilizado, pelo fato do paciente não precisar estar em jejum para a sua realização, além de refletir os níveis de glicose no sangue de dois a três meses. E por fim, o monitoramento da glicemia a curto prazo pela frutosamina refletindo os níveis glicêmicos por duas a três semanas.

7.0-REFERÊNCIAS:

ADLER, A. I. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the united kingdom prospective diabetes study (UKPDS 64). **Kidney International**, v. 63, p. 225-232, 2003.

ALVES, C. A. D.; AGUIAR, R. A.; ALVES, A. C. S.; SANTANA, M. A.; Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.33, p. 213-221, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.; Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes, **Diabetes Care**, v. 36, p. 4-10, 2013.

ANDRIOLO, A.; FILHO, F. F.; TAMBASCIA, M.; GOMES, M. B.; MELO, M.; SUMITA, M. N.; LYRA, R.; CAVALCANTI, S.; Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1c), para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais **Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada**, v.3 p.1-48, 2009.

ANGELUCCI, A. P. e colaboradores, Avaliação do Controle Glicêmico, **Sociedade Brasileira de Diabetes**, p.10-17, 2008

AZIM, W.; OMAIR, M.; KHAN, M. Q. A.; SHAHEEN, N.; AZIM, S.; Correlation between Glycated Haemoglobin and Random Plasma Glucose Levels for the Screening of Diabetes Mellitus Revista Internacional de Patologia, **International Journal of Pathology**, v.8, p. 59-62, 2010.

BEM, A. F.; KUNDE, J.; A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do *diabetes mellitus*, **Laboratório Brasileiro de Patologia Médica**, v.42 p. 185-191, 2006.

CAMARGO, J. L.; GROSS, J. L.; Glico-Hemoglobina (HbA1c): Aspectos Clínicos e Analíticos, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.48, p. 451-463, 2004.

CARVALHO, R. B.; OLIVEIRA, T. B.; Métodos Laboratoriais de Monitoramento Terapêutico no Diabetes Mellitus uma Revisão, **News Lab**, p.156-164, 2012.

CAVAGNOLLI, G.; GROSS, J. L.; CAMARGO, J. L.; HbA1c, glicemia de jejum e teste oral de tolerância à glicose no diagnóstico de diabetes: Que teste usar?, **Revista HCPA**, v. 30, p. 315-320, 2010.

CERIELLO, A.; Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications Is It Time to Treat?, v.54, p. 1-7, 2005.

CRUZES, A. L.; BOSCO, C. E. T.; PANDINI, E. V.; HERNANDEZ, M. A. M.; SILVA, R. C. Q.; **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, p. 642-648, 2008.

DUBOURG, A. G.; CATAN, A.; BOURDON, E.; RONDEAU, P.; Structural modifications of human albumin in diabetes, **Diabetes & Metabolism**, v.38, p. 171-178, 2012.

ESPINO, J. D.; Diagnóstico y control de la diabetes mellitus tipo 2, **Atención Primaria**, v.42, p. 2-8, 2010.

FIGUEIREDO, D. M.; RABELO, F. L. A.; *Diabetes insipidus*: principais análises comparativa com *diabetes mellitus*, **Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina**, v.30, p. 155-162, 2009.

FILHO, R. A. C.; CORRÊA, L. L.; EHRHARDT, A. O.; CARDOSO, G. P.; BARBOSA, G. M.; O Papel da Glicemia Capilar de Jejum no Diagnóstico Precoce do Diabetes Mellitus: Correlação com Fatores de Risco Cardiovascular, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.46, p. 255-259, 2002.

FONSECA, R. M. C.; FONSECA, L. C.; Pré-diabetes, como tratar e diagnosticar, **Revista Brasileira de Medicina**, p. 85-93, 2008.

GAMBA, M. A.; GOTLIEB, S. L. D.; BERGAMASCHI, D. P.; VIANNA, L. A. C.; Amputações de extremidades membros inferiores por *Diabetes Mellitus*: estudo caso-controle, **Revista Saúde pública**, v. 38, p. 399-404, 2004.

GEORG, A. E.; DUNCAN, B. B.; TOSCANO, C. M.; SCHMIDT, M. I.; MENGUE, S.; DUARTE, C.; POLANCZYK, C. A.; Análise econômica de programa para rastreamento do *Diabetes Mellitus* no Brasil, **Revista Saúde Pública**, v. 39, p. 452-460, 2005.

GOLDSTEIN, D. E.; LITTLE, R. R.; LORINZ, R. A.; MALONI, J. I.; NATHAN, D.; PETTERSON, C. M.; SACES, D. B.; Tests of Glycemia in Diabetes, **Diabetes Care**, v.27, p. 1761-1773, 2009.

GROSS, J. L.; NEHEME, M.; Detecção e tratamento das complicações crônicas do *diabetes mellitus*: Consenso da Sociedade Brasileira de *Diabetes* e Conselho Brasileiro de Oftalmologia, **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, p. 279-284, 1999.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHELDT, A. J.; AZEVEDO, M. J.; *Diabetes Mellitus*: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico, **Arquivo Brasileiro de endocrinologia e Metabologia**, v. 46, p.16-26, 2002.

GROSS, J. L.; FERREIRA, F. R. G.; OLIVEIRA, J. E.; Glicemia pós-prandial, **Arquivo Brasileiro de endocrinologia e Metabologia**, v. 47, p. 728-738, 2003.

GROSS, J. L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**, v. 28, p. 164-176. 2005.

HALA, T.; SILVA, A.; Fisiopatologia do *diabetes mellitus* tipo 2 no jovem: um camaleão em evolução, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, p. 165-174, 2009.

JÚNIOR MONTENEGRO, R. M.; PACCOLA, G. M. G. F.; FOSS, M. C.; TORQUATO, M. T. C. G.; YANO, R. K.; FILHO, F. M.; NOGUEIRA, A. A.; BEREZOWSKI, A. T.; DUARTE, G.; Protocolo de detecção , diagnóstico e tratamento do *Diabetes Mellitus*, na gravidez, **Medicina, Ribeirão Preto**, v.33, p. 520- 527, 2000.

KUZUYA, T.; NAKAGAWA, S.; SATOH, J.; KANAZAWA, Y.; IWAMOTO, Y.; KOBAYASHI, M.; NANJO, K.; SASAKI, A.; SEINO, Y.; ITO, C.; SHIMA, K.; NONOKA, K.; KADOWAKI, T.; Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus, **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 55, p.65–85, 2002.

LAPOLLA, A.; MOSCA, A.; FEDELE, D.; The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: Still a long way to go, **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 21, p.467-475, 2011.

LYRA, R.; OLIVEIRA, M.; LINS, D.; CAVALCANTI, N.; Prevenção do *Diabetes Mellitus* tipo 2, **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.50, p. 239-249, 2006.

MAIA, C. A. S.; CAMPOS, C. A. H. *Diabetes mellitus* como causa de perda auditiva, **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 71, p. 208-214, 2005.

MARASCHIN, J. F.; MURUSSI, N.; WITTER, V.; SILVEIRO, S. P.; Classificação do *Diabetes Mellitus*, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, p. 40-47, 2010.

MCLELLAN, K. C. P.; BARBALHO, S. M.; CATTALINE, M.; LELARIO, A. C.; *Diabetes mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida, **Revista de Nutrição**, v.20, p. 515-524, 2007.

MILECH, A. e colaboradores. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, p. 9, 2009.

MORAES, L. F.; THOMAZINI, C. M.; TAKAHIRA, R. K. ; CARVALHO, L. R.; Avaliação dos níveis de frutossamina sobre estresse agudo e crônico, v. 48, p. 419-424, 2011.

PACE, A. E.; VIGO, K. O.; CALIRI, M. H. L.; FERNANDES, A. P. M.; O Conhecimento sobre *Diabetes Mellitus* no processo de autocuidado, **Revista Latino Americana em Enfermagem**, v. 14, p. 1-7, 2006.

PAIVA, C.; Novos critérios de diagnóstico e classificação do *diabetes mellitus*, **Medicina Interna**, v. 7, p. 234-238, 2009.

PEREIRA, J. L.; FERREIRA, A. N.; GABRIEL, D.; SILVA, J. E. P.; Microalbuminúria: aviso de alerta às nefropatias diabéticas, **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 42, p.43-47, 2010.

PINTO, M. S.; Diagnóstico e Tratamento do Diabetes Tipo 1. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, p. 4-31, 2012.

PLOTNIKOFF, R. C.; LIPPKE, S.; KARUNAMUNI, N.; EVES, N.; COURNEYA, K, S.; SIGAL, R.; BIRKETT, N, J.; Co-morbidity, functionality and time since diagnosis as predictors of physical activity in individuals with type 1 or type 2 diabetes, **Diabetes Research and Clinical Practice Science Direct**, v. 78, p. 115-122, 2007.

REIS, Z. S. N.; MIRANDA, A. P. B.; REZENDE, C. A. L.; DETOFOL, R. B.; COSTA, C. R.; CABRAL, A. C. V.; Rastreamento de cardiopatias congênitas associadas ao *diabetes mellitus* por meio da concentração plasmática materna de frutossamina, **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia**, v.32, p. 66-71, 2010.

RYDÉN, L.; STANDL, E.; BARTNIK, M. G.; BERGHE, G. V.; BETTERIDGE, J.; BOER, M. J.; COSENTINO, F.; JONSSON, B.; LAAKSO, M.; MALMBERG, K.; PRIORI, S.; OSTERGREN, J.; TUOMILEHTO, J.; THRAINSDOTTIR, I.; Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary, **European Heart Journal**, v.28, p. 88–136, 2007.

RUDGE, M. V. C.; CALDERON, I. M. P.; RAMOS, M. D.; BRASIL, M. A. M.; R, L. M. S. S.; BOSSOLAN, G.; ODLAND, J. O.; Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal, *V. 27, P. 691-697, 2005.*

SCHMIDT, M. I.; REICHELT, A. J.; Consenso sobre *Diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional*, **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.43, p. 14-20, 1999.

SUMITA, N. M.; ANDRIOLO, A.; Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas, **Jornal Brasileiro de Patologia Medica Laboratorial**, v. 44, p.169-174, 2008.

TOSCANO, C. M.; As campanhas nacionais para a detecção das doenças crônicas não transmissíveis: *diabetes* e hipertensão arterial, **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, p.885-895, 2004

WATANABE, M.; KOKUBO, Y; HIGASHIYAMA, A.; ONO, Y.; OKAYAMA, A.; OKAMURA, T.; New diagnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macro-vascular complications in an urban Japanese cohort: The Suita Study, **Diabetes research and clinical practice**, v.88, p. 20-23, 2010.

ZELMANOVITZ, T. et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, v. 20, p. 516-519, 1997.