



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**AVALIAÇÃO DO CONTROLE METABÓLICO DE PACIENTES  
DIABÉTICOS ATRAVÉS DO MONITORAMENTO CONTÍNUO DA  
GLICOSE POR 72 HORAS - ESTUDO COMPARATIVO COM  
MÉTODOS BIOQUÍMICOS CONVENCIONAIS**

**LÍDIA FREIRE ABDALLA**

Brasília  
2007



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde

**AVALIAÇÃO DO CONTROLE METABÓLICO DE PACIENTES  
DIABÉTICOS ATRAVÉS DO MONITORAMENTO CONTÍNUO DA  
GLICOSE POR 72 HORAS - ESTUDO COMPARATIVO COM  
MÉTODOS BIOQUÍMICOS CONVENCIONAIS**

Orientador: Luciana Anselmi Naves

**LÍDIA FREIRE ABDALLA**

Brasília  
2007

**DEDICATÓRIA**

**A Deus, por sua presença constante em minha vida, e por me dar sabedoria e força em todos os momentos.**

**Aos meus pais, Amadeu e Dinorá, meus verdadeiros mestres, o meu eterno reconhecimento pelo exemplo de dignidade e perseverança.**

**Aos meus queridos irmãos, Josué e Elza, pelo carinho e amizade.**

**Ao meu marido, Andrey, companheiro de todos os sonhos, pelo amor, apoio, compreensão, paciência e por sempre acreditar em mim. E ao nosso filho Lucas, razão de nossas vidas.**

**AGRADECIMENTOS**

**A Prof. Dra. Luciana Ansaneli Naves, minha orientadora e amiga, pela dedicação, paciência, confiança, competência, por seu entusiasmo contagiante pela pesquisa e por compartilhar comigo seus conhecimentos, minha eterna admiração e gratidão.**

**Aos Profs. Drs., Luiz Augusto Casulari Roxo da Mota, Augusto Cezar Florêncio Costa e Lucília Domingues Casulari da Mota, por aceitarem gentilmente participar da banca examinadora.**

**A Dra. Angélica Amorim Amato, pela participação imprescindível na coleta de dados para este estudo.**

**À Paula Nascimento e Márcia, pela imensa ajuda disponibilizando seus conhecimentos para a viabilização deste trabalho.**

**As Dras. Sandra e Janete, pelo incentivo, confiança e incondicional apoio em todos os instantes da realização deste trabalho, tornando real este sonho.**

**Ao Laboratório Sabin e Instituto Sabin pelo apoio na realização dos exames laboratoriais.**

**À equipe do Laboratório Sabin e amigos pelo incentivo e amizade: Antônio Leitão, Cyra Mesquita, Edgard Moreira, Eider Gurgel, Elizabeth Lima, Graciella Ribeiro Martins, Lara Velasco, Luiz Omar Tavares, Maria Aparecida Sátiro, Marly Vidal, Mônica Lino Nascimento, Paula Tauyane Maestri, Rousielysson Oliveira Nunes, Sandra Regina Pereira, meus sinceros agradecimentos.**

**Aos meus familiares, que mesmo à distância, acreditam e torcem por mim.**

# SUMÁRIO

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

## RESUMO

## ABSTRACT

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
Definição e Prevalência do Diabetes Mellitus .....	15
Classificação do Diabetes Mellitus .....	16
Critérios Diagnósticos .....	18
Metas do tratamento .....	21
Parâmetros de controle.....	21
Hemoglobina glicada.....	21
Frutosamina .....	24
Automonitorização da Glicemia Capilar.....	24
Sistema de Monitoramento Contínuo da Glicose Intersticial .....	38
Complicações crônicas do Diabetes e Fatores de risco.....	32
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
2.1 Principal .....	35
2.2 Secundários .....	35
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
3.1 Tipo de Estudo .....	37
3.2 População Estudada .....	37
3.3 Critérios de Inclusão .....	37
3.4 Critérios de Exclusão .....	38
3.5 Análise Estatística.....	38
3.6 Procedimentos Técnicos.....	38
3.6.1 Dosagem de Colesterol total.....	39
3.6.2 Dosagem de Colesterol – HDL .....	40
3.6.3 Dosagem de Triglicerídeos .....	41
3.6.4 Dosagem de Glicose.....	42
3.6.5 Dosagem de Frutosamina.....	43
3.6.6 Dosagem de Hemoglobina Glicada .....	44
3.6.7 Dosagem de Insulina .....	45
3.6.8 Cálculo do Índice de Homa.....	46
3.6.9 Cálculo do Colesterol LDL .....	47
3.6.10 Monitoramento Contínuo da Glicose .....	47

<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
4.1 Descrição dos pacientes estudados .....	51
4.2 Avaliação do perfil lipídico e resistência à insulina .....	52
4.3 Resultados obtidos no CGMS .....	54
4.3.1 Efeitos indesejáveis .....	54
4.3.2 Acurácia do método .....	55
4.3.3 Determinação das glicoses intersticiais .....	56
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>69</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>83</b>
ANEXO 1 – Ficha de avaliação .....	84
ANEXO 2 – Gráficos da monitorização contínua da glicose .....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIRE	Gene da Doença Auto-imune Poliglandular
CGMS	<i>Continuous Glucose Monitor System</i>
CT	Colesterol total
DP	Desvio-padrão
DM	Diabetes Mellitus
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	Colesterol HDL
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
HOMA-BETA	<i>Homeostasis model assessment of <math>\beta</math>-cell function</i>
HbA1 c	Hemoglobina Glicada
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c	Colesterol LDL
NCEP-ATPIII	Programa Nacional de Educação em Colesterol (Painel de Tratamento para Adultos III)
OMS	Organização Mundial da Saúde
TG	Triglicerídeos
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VLDL-c	Colesterol VLDL
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
NDDG	<i>National Diabetes Data Group</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
Rt-CGM	<i>Real Time Continuous Glucose Monitor</i>

## RESUMO

O Diabetes Mellitus é uma doença multifatorial, que exige controle metabólico para evitar o desenvolvimento de complicações crônicas, pela adoção de medidas terapêuticas específicas, visando melhorar o prognóstico da doença. O presente estudo visou avaliar os benefícios da utilização do sistema de monitoramento contínuo da glicose (CGMS) comparado com métodos convencionais de controle metabólico tais como hemoglobina glicada, glicemia capilar e venosa, lipidograma e insulinemia.

Foram avaliados 55 pacientes diabéticos consecutivos, recrutados do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília, distribuídos em dois grupos, sendo 16,4% (9/55 pacientes) portadores de diabetes mellitus tipo 1 e 83,6% (46/55 pacientes) portadores de diabetes mellitus tipo 2. Os distúrbios do metabolismo lipídico e critérios para resistência insulínica, avaliada pela frequência de índice HOMA-IR > 2,71, foi observada em 77,8% dos pacientes diabéticos tipo 2. A hipertrigliceridemia foi observada em todos os pacientes que possuíam índice de HOMA-IR maior que 2,71.

O monitoramento contínuo de glicose foi feito por 72 horas, registrou 288 medidas de glicoses intersticiais por período de 24 horas, totalizando a média de 1152 registros por paciente. Para a realização da análise de dados, foram considerados 63.360 registros da média de glicose intersticial, para o total de 55 pacientes estudados por 72 horas. Nos 55 pacientes estudados foram obtidas as médias de  $11,6 \pm 2,9$  leituras pareadas, com coeficiente de correlação de Pearson entre as leituras de glicose capilar realizadas no glicosímetro e as leituras de glicose intersticial realizadas pelo CGMS,  $r=0,86 \pm 0,14$ . As diferenças médias absolutas (MAD) foram calculadas e o valor obtido foi de  $12,5\% \pm 7,5\%$ , o que estabeleceu a confiabilidade na acurácia do método.

A análise da amostra dos grupos estudados evidenciou que os pacientes mantiveram-se em média 32,4% do tempo acima de 180 mg/dl, 6,16% do tempo abaixo de 70 mg/dl e 61,4% do tempo em normoglicemia.

Os pacientes do tipo 1 apresentaram-se com 11,7% do período com glicoses inferiores a 70 mg/dl, enquanto que no tipo 2 esse achado foi constatado em 5,1%

dos casos. O CGMS evidenciou episódios de hipoglicemia que não haviam sido flagrados pelo controle de glicemia venosa ou capilar. Todavia, deve-se considerar o tempo de equilíbrio da glicose entre os compartimentos intersticial e venoso para a interpretação adequada dos resultados.

A comparação entre os dados obtidos pelo CGMS e os métodos convencionais de controle da glicose, demonstrou forte correlação entre a hemoglobina glicada e o período de tempo que os pacientes permaneceram em hiperglicemia, apresentando fraca correlação com a frutossamina e a insulinemia basal. O CGMS permitiu a identificação de fenômenos fisiológicos subdiagnosticados tais como os fenômenos do alvorecer, Somogi e hipoglicemias assintomáticas. O método de monitoramento contínuo utilizado nesse estudo não permite a visualização e correção imediatas das excursões glicêmicas.

## ABSTRACT

The Mellitus Diabetes is a multi-factorial disease, which requires intensive metabolic control in order to avoid the development of chronic complications. The metabolic control includes specific therapeutic measures aiming the improvement of the disease's prognostic. The objective of this study is to evaluate the benefits of using the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in comparison to the conventional methods of metabolic control, such as glucohemoglobin (HbA1C), capillary and venous glucose determinations, lipidogram, and insulin levels.

We evaluated 55 diabetic patients from the Endocrinology Unit of the Hospital Universitario de Brasília. The patients were divided into two groups, one with 16.4% of the total number of patients (9/55 patients), which were diagnosed with diabetes mellitus type 1, and a second group, with 83.6% of all patients (46/55 patients), which presented diabetes mellitus type 2. The disturbs of the lipidic metabolism, and the criteria for insulin resistance, evaluated by using the index HOMA-IR  $> 2.71$ , were observed in 77.8% of all diabetic patients Type 2. The presence of hypertriglyceridemy was observed in all patients which presented the index HOMA-IR value larger than 2.71.

The continuous monitoring of glucose was conducted during 72 hours, and we observed a total of 288 interstitial glucose determinations for each 24 hour period, totalling the average of 1,152 measurements for each patient. For the analysis of the data, we considered a total of 63,360 records of interstitial glucose, for a total of 55 patients, each observed during a 72 hour period.

For the 55 patients considered in this study, we calculated the average of  $11.56 \pm 2.9$  paired measurements, with the resulting Pearson correlation coefficient

values obtained when comparing the glucose readings from the glucose meter and those interstitial glucose readings from the CGMS. The obtained Pearson correlation coefficient values were  $r=0.86 \pm 0.14$  (ideal  $> 0.79$ ). The mean absolute difference values (MAD) were calculated and the obtained value was  $12.5\% \pm 7.5\%$  (ideal  $< 18\%$ ), which established the confidence levels to the accuracy of this method.

The analysis of the data we had showed that the patients studied were, on average and throughout the time, 32.4% above 180 mg/dl, 6.2% below 70 mg/dl, and 61.4% of the time within the normal glucose levels.

The patients from the type 1 group presented, during 11.7% of the time, glucose level lower than 70 mg/dl, while those patients from the type 2 group presented glucose level lower than 70 mg/dl during 5.1% of the considered period of time. The CGMS showed periods of hypoglycemia, which were not observed during the venous or capilar control data. On the other hand, we need to take into account the required time for the balance of glucose between the interstitial and the venous compartments for the appropriate interpretation of the results.

The comparison of the data obtained using the CGMS analysis and the traditional glucose control techniques showed a strong correlation between the HbA1C and the total period of time in which the patients were kept under hyperglycemia, presenting a very weak correlation with the fructosamie and the basal insulin levels. The continuous monitoring method used in this study does not allow instantaneous pick and correction of glicemic variations.

## **INTRODUÇÃO**

## Definição e Prevalência do Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus é uma doença que compreende um grupo de desordens metabólicas resultantes da produção insuficiente de insulina pelo pâncreas e/ou da resistência à ação da insulina. Representa um grupo de doenças metabólicas, caracterizado por hiperglicemia resultante da deficiência na secreção da insulina pela células  $\beta$  do pâncreas, resistência periférica à ação da insulina ou ambos (GALINDO *et al.*, 2006; TEIXEIRA *et al.*, 2001).

A doença tem início silencioso, o que leva a um diagnóstico tardio. Tal fato eleva a morbidade desses pacientes, que possuem maior probabilidade de desenvolver complicações crônicas tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia, aterosclerose e doenças cardiovasculares (LAAKSO *et al.*, 1997). A doença é silenciosa em sua fase inicial, o que pode retardar o diagnóstico em cerca de 4 a 7 anos. Cerca de 50% dos portadores de diabetes desconhecem o diagnóstico (GROSS *et al.*, 2002) e aproximadamente 50% dos pacientes diabéticos do tipo 2 não possuem sintomas ou manifestam sintomas muito leves, o que dificulta a suspeita diagnóstica (BUSE *et al.*, 2003; O'CONNOR *et al.*, 2006).

Os sintomas principais são perda de peso, aumento do volume urinário, do apetite e da sede. Cerca de 50% dos pacientes diabéticos do tipo 2 não possuem sintomas ou manifestam sintomas muito leves, o que dificulta a suspeita diagnóstica. Tais pacientes podem apresentar atraso de 5 a 7 anos no diagnóstico da doença, quando já podem apresentar manifestações clínicas das principais complicações crônicas, tais como retinopatia, nefropatia ou macroangiopatia periférica e neuropatia (GROSS *et al.*, 2002).

A prevalência do Diabetes tem aumentado progressivamente e representa hoje um importante impacto em saúde pública. Dados da OMS prevêem um aumento de 2,8% em 2000 para 4,4% em 2030, o que representa o incremento de 171 milhões de diabéticos em 2000 para 366 milhões em 2030 (WILD *et al.*, 2004).

Um estudo realizado nas capitais brasileiras no final da década de 80 pelo Ministério da Saúde, demonstrou a prevalência de 7,6% em indivíduos entre 30-69 anos, com tendência a aumentar com a idade, chegando a 17,4% nas pessoas entre 60-69 anos (FRANCO *et al.*, 1992). Um estudo mais recente demonstrou aumento da prevalência chegando a 12,1% em indivíduos entre 30-69 anos (TORQUATO *et al.*, 2003). Estima-se que em 2030 haverá cerca de 366 milhões de pessoas com diabetes mellitus, o que representa um incremento de 195 milhões de casos em comparação ao ano de 2000, tornando o diabetes uma das mais importantes doenças de Saúde Pública no mundo (WILD *et al.*, 2004).

Um estudo multicêntrico brasileiro estimou a prevalência de diabetes mellitus no Distrito Federal em 5,2%, percentual relativamente baixo em comparação às grandes capitais do país (MALERBI *et al.*, 1992).

### **Classificação do Diabetes Mellitus**

O Consenso Brasileiro sobre Diagnóstico e Tratamento do Diabetes adotou a recomendação que classifica a doença em, diabetes tipo 1, tipo 2, outros tipos específicos (defeitos genéticos da célula beta, da ação da insulina, do pâncreas exócrino, secundário a endocrinopatias, induzido por fármacos ou infecções) e diabetes gestacional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002; ADA, 2002, GALINDO *et al.*, 2006; BUSE *et al.*, 2003).

O diabetes tipo 1, que ocorre sobretudo em crianças e adolescentes, resulta da destruição das células beta do pâncreas, por um mecanismo auto-imune levando à deficiência na produção da insulina. Corresponde a 10-20% dos casos de Diabetes e ocorre em 0,1 a 0,3% da população geral (BUSE *et al.*, 2003). A herança pode ser monogênica, quando relacionada ao Gene da Doença Auto-imune Poliglandular (gene AIRE, gene *scuff*). Pode estar relacionada aos Antígenos de Histocompatibilidade-HLA, sendo de alto risco os indivíduos que possuem o DR3-DQ2 ou DR4-DQ8 e acredita-se que a presença de um ácido aspártico na posição 57 da cadeia beta DQ e arginina na posição 57 da cadeia alfa DQ, aumentam o risco de desenvolver diabetes. Por outro lado o haplotipo DRB1 possui função protetora contra o desenvolvimento da doença (EISENBART *et al.*, 2003).

O diabetes tipo 2, mais freqüente após os 40 anos de idade, tem como mecanismo principal, a resistência à ação da insulina a nível do fígado, células gordurosas, além de aumento da neoglicogênese pelo fígado e, posteriormente, à secreção deficiente de insulina por exaustão pancreática. Corresponde a 80-90% dos casos de diabetes e ocorre em 7,5% da população geral (BUSE *et al.*, 2003).

A herança do Diabetes tipo 2 pode ser monogênica ou poligênica. A forma monogênica é mais rara e associa-se à resistência à ação da insulina relacionadas a mutações nos receptores para insulina, no gene do PPAR-gama ou defeitos na secreção de insulina, mutação no gene da pró-insulina ou insulina, mutação nos genes mitocondriais, MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) (EISENBART *et al.*, 2003). A forma de herança poligênica envolve fatores genéticos e ambientais e pode relacionar-se à resistência à ação da insulina nos músculos, gordura, fígado, defeitos na resposta da célula beta à hiperglicemia, e aumento da neoglicogênese hepática (BUSE *et al.*, 2003).

Existem outros tipos de Diabetes relacionados a defeitos genéticos na produção de insulina, como o MODY (diabetes do jovem com início na maturidade), diabetes produzidos por medicamentos que inibem a produção de insulina, álcool ou endocrinopatias. Há casos relacionados a síndromes genéticas raras e alguns que se desenvolvem durante a gestação (BUSE *et al.*, 2003).

Em algumas circunstâncias (diabetes com início entre 25 a 30 anos, durante a gravidez e em pacientes em hemodiálise), o diagnóstico do tipo de diabetes é mais difícil, podendo ser necessária à utilização de alguns métodos laboratoriais para estabelecer a classificação do tipo de Diabetes. Entre esses, encontram-se marcadores de auto-imunidade, como a medida de auto-anticorpos relacionados a insulite pancreática e a avaliação da reserva pancreática de insulina por meio da medida do peptídeo C e da fase rápida de secreção de insulina (GROSS *et al.*, 2002).

### **Critérios Diagnósticos**

Os constantes avanços alcançados no controle do Diabetes Mellitus e o melhor conhecimento da doença e suas complicações têm levado a parâmetros cada vez mais rigorosos quanto ao diagnóstico e controle da doença. Os critérios propostos em 1979 pelo National Diabetes Data Group (NDDG) e 1980, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), foram modificados em 1997 Expert Committee on the Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus, que reduziu o nível diagnóstico da glicose em jejum de 140 para 126 mg/dl (REPORT OF EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS, 1997).

Recentemente, a *American Diabetes Association* (ADA) reduziu o limite aceitável de glicemia de jejum de 110 para 100 mg/dl e estabeleceu como critério diagnóstico para Diabetes Mellitus glicemias de jejum  $\geq 126$  mg/dl, em duas ocasiões diferentes (ADA, 2003).

Quando o paciente apresenta glicemias de jejum entre 100 e 125 mg/dl, é classificado como intolerante à glicose em jejum e glicemias de jejum  $\geq 126$  mg/dl, o paciente é considerado diabético (ADA, 2006). O coeficiente de variação intraindividual da glicose de jejum é de cerca de 6,4%, sendo necessária uma confirmação por um segundo teste em dia diferente (TORQUATO *et al.*, 2003).

Outro critério utilizado para estabelecer o diagnóstico de alterações glicêmicas é o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), proposto quando a glicemia de jejum estiver entre 100 e 125 mg/dl, utilizando-se 75 gramas de glicose anidra. Nessa curva, espera-se que o valor da glicose em 120 minutos seja  $< 140$  mg/dl. Se o valor da glicemia em 120 minutos estiver entre 140-199 mg/dl, o paciente é classificado como intolerante à glicose e  $\geq 200$  mg/dl, como diabético (OMS, 1979; WHO, 1985; COSTA *et al.*, 2000, GROSS *et al.*, 2002).

Existem controvérsias sobre qual é o melhor teste diagnóstico, se a glicemia de jejum ou o TOTG. Alguns estudos reforçam que o principal argumento contra a realização apenas da glicose plasmática de jejum é que a definição do seu ponto de corte não foi baseada no risco de se desenvolver doença macrovascular, mas apenas de complicações microvasculares, o que não identificaria uma considerável proporção de indivíduos com risco elevado para o desenvolvimento de doença cardiovascular (ADA, 1998; GROSS *et al.*, 2002). Outros autores defendem a simples realização da glicemia de jejum considerando a simplicidade e

disponibilidade do teste, além da sua forte correlação positiva com a glicemia de 120 minutos após sobrecarga oral de glicose. (ADA, 2006; COSTA *et al.*, 2003).

A hemoglobina glicada, que retrata a média da glicemia do paciente nos últimos 2 a 4 meses e frutossamina, que reflete a glicemia das últimas 2 a 3 semanas (AUSTIN *et al.*, 1999), são úteis no monitoramento clínico, porém não são exames de primeira escolha para o diagnóstico da doença. Outros exames podem auxiliar no esclarecimento da etiologia e estadiamento da doença, tais como insulinemia, peptídeo C, dosagens de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas, anti- insulina, anti-GAD e o HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) (MATHEWS *et al.*, 1985; GROSS *et al.*, 2002).

O diagnóstico precoce das alterações da tolerância à glicose permite que sejam adotadas medidas terapêuticas que podem evitar o aparecimento de diabetes nos indivíduos com tolerância diminuída à glicose e retardar o aparecimento das complicações crônicas (GROSS *et al.*, 2002).

As recomendações para a determinação do nível sanguíneo de glicose em pacientes assintomáticos são: idade superior a 45 anos (repetir a cada 3 anos); pessoas  $\leq$  40 anos, porém com fatores de risco para o diabetes, tais como obesidade, parentes de 1º. grau com diabetes, história prévia de macrossomia fetal, hipertensão arterial, HDL  $\leq$  35 mg/dl e triglicerídeos  $\geq$  250 mg/dl; devem ser pesquisadas ainda as pessoas com diagnóstico prévio de intolerância à glicose (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002).

## Metas do Tratamento

Estudos clínicos prospectivos, tais como o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP., 1993.), que estudou grande população de diabéticos tipo 1 e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (STANDART FOR MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS., 2002), que avaliou os pacientes diabéticos tipo 2, documentaram os benefícios na prevenção das complicações crônicas, pelo controle glicêmico rigoroso. O UKPDS demonstrou redução no risco de mortalidade cardiovascular de 16% a cada redução de 1% da hemoglobina glicada. Com base nesses achados, foram propostas as seguintes metas para níveis de glicemia em pacientes diabéticos durante o tratamento:

**Quadro 1 .** Metas da glicemia a ser obtida em pacientes diabéticos durante o tratamento

Parâmetros Bioquímicos	Recomendações		
	ACE	ADA	Normal
Hemoglobina glicada (%)	< 6,5	<7,0	4,0-6,0
Glicose jejum (mg/dl)	< 110	90-130	< 110
Glicose pós prandial (mg/dl)	<140	-	<140

ACE-American College of Endocrinology, 2002. ADA-American Diabetes Association, 2002. Modificado de STANDART FOR MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, 2002; AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CONSENSUS STATEMENT IN GLUCOSE CONTROL, 2002).

## Parâmetros de Controle

### \* Hemoglobina Glicada

O termo hemoglobina glicada refere-se a um grupo de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. Os

componentes glicosados da hemoglobina são reconhecidos pois alguns deles apresentam diferenças de carga elétrica, número menor de cargas positivas em pH neutro, e migram mais rapidamente que a HbA não glicada em um campo elétrico. Foram inicialmente chamados de hemoglobinas rápidas. A mais importante dessas hemoglobinas rápidas, com relação ao diabetes, é a fração A1c (HbA1c), onde há um resíduo de glicose ligado à fração terminal NH<sub>2</sub> (resíduo de valina) de uma ou de ambas as cadeias beta da HbA. Há variações de acordo com o método de análise laboratorial, a A1c pode corresponder de 3% a 6% da HbA total em pessoas normais, alcançando até 20% ou mais em diabéticos mal controlados. A ligação entre a HbA e a glicose é um tipo de glicação não-enzimática, contínua, lenta e irreversível. Entretanto, a primeira fase da reação entre a glicose e a hemoglobina é reversível e origina um composto intermediário denominado pré-A1c, HbA1c lábil ou instável, aldimina ou ainda base de Schiff. A segunda fase resulta num composto estável tipo cetoamina, não mais dissociável, denominado de HbA1c. A hemácia é livremente permeável à molécula de glicose, sendo que a hemoglobina fica praticamente exposta às mesmas concentrações da glicose plasmática. A hemoglobina glicada acumula-se dentro das hemácias, apresentando, portanto, uma meia-vida dependente da delas. No indivíduo normal, a fração HbA1c representa aproximadamente 80% da hemoglobina A1 Total. As outras frações da hemoglobina A1 originam-se da ligação de outras moléculas ao aminoácido valina presente na porção N-terminal da cadeia beta da hemoglobina A: A1a1 (frutose-1,6-difosfato), A1a2 (glicose-6-fosfato) e A1b (ácido pirúvico), (Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c, 2004).

A medida da hemoglobina glicada, que reflete o grau de controle glicêmico dos 120 dias que precederam o exame, é o parâmetro de escolha para o controle

glicêmico a longo prazo. A hemoglobina glicada é o produto da reação não-enzimática entre glicose e o grupo amino terminal de um resíduo de valina na cadeia Beta da hemoglobina. A sua percentagem depende da concentração de glicose no sangue, do tempo de duração da exposição da hemoglobina à glicose e do tempo de meia vida dos eritrócitos. Os valores fornecidos por um laboratório podem não corresponder aos valores de outro laboratório, mesmo usando o mesmo método. Para resolver esse problema, comitês internacionais trabalham na padronização e unificação dos resultados. O *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), patrocinado em parte pela ADA, certifica laboratórios e fabricantes, padronizando os resultados com o centro de referência, que é o laboratório central do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). O clínico deve interpretar com cautela os resultados da hemoglobina glicada e deve manter contato com o laboratório para obter informações sobre os valores de referência, as interferências e sobre a padronização com resultados do DCCT do método que está sendo utilizado. Idealmente, o método usado deve ser certificado pelo NGSP e deve operar sob rigoroso controle de qualidade interno (GROSS *et al.*, 2002).

A hemoglobina glicada deve ser medida freqüentemente em todos pacientes portadores de diabetes mellitus para documentar o grau de controle glicêmico: realizar pelo menos duas vezes ao ano ou quatro vezes ao ano (uma dosagem a cada três meses) para pacientes submetidos a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os níveis recomendados com o tratamento vigente (SACKS *et al.*, 2002; SBD, 2002). Deve ser considerado que a determinação dos níveis de hemoglobina glicada é a melhor opção para a avaliação do controle da glicemia a médio e longo prazos, mas não é indicado para o diagnóstico do diabetes (Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c, 2004).

### \* Frutosamina

A frutosamina é uma proteína glicada, constituída principalmente de albumina, que reflete o controle glicêmico de 1 a 2 semanas anteriores, já que a meia-vida da albumina é de 14 a 20 dias. Embora ocorra boa correlação entre a hemoglobina glicada e a frutosamina, a medida da frutosamina não deve ser considerada equivalente à da hemoglobina glicada, pois o seu papel como fator preditivo para o desenvolvimento de complicações do diabetes ainda não foi determinado. A sua medida pode ser um método alternativo para avaliar o controle glicêmico dos pacientes portadores de hemoglobinopatias. Os valores de frutosamina podem variar em função de mudanças na síntese e depuração das proteínas que podem ocorrer nas doenças hepáticas e nas doenças sistêmicas agudas, entre outras (GROSS *et al.*, 2002).

### \* Automonitorização da Glicemia Capilar

Os problemas quanto à educação para o paciente diabético, a indisponibilidade de métodos não invasivos para a avaliação da glicemia, e a falta de aderência ao tratamento representam os maiores problemas quanto aos cuidados com o paciente diabético. No estudo DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL, pacientes intensivamente tratados, que realizaram a automonitorização de forma adequada, reduziram significativamente os níveis de hemoglobina glicada (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993). Um dos maiores problemas observados durante este estudo foi o aumento na

freqüência de hipoglicemias, sobretudo pela falta de recursos tecnológicos na ocasião, que pudessem permitir o monitoramento contínuo da glicose ao longo do dia, e dessa forma, prever os eventos hipoglicêmicos. A realização de glicemias capilares durante a noite é pouco usual, o que dificulta a documentação de excursões hipo ou hiperglicêmicas durante a noite ou início da manhã, tais como os fenômenos do “Alvorescer” e “Efeito Somogi”. O controle destes efeitos metabólicos pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o desenvolvimento de complicações (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1994; THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002.).

A automonitorização domiciliar da glicose com o uso de glicosímetros trouxe grandes avanços e viabilizou o controle rigoroso dos níveis de glicemia de acordo com as atividades diárias do paciente. Diversos glicosímetros foram desenvolvidos, estando hoje disponíveis modelos de tamanho pequeno, que determinam a glicose em poucos segundos, com grande acurácia (SONKSEN et al., 1978; SOLNICA et al., 2003; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1994; THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002). O bom controle pode ser obtido com pelo menos 4 a 6 micropunções capilares ao dia. Essa técnica traz desconforto, inconveniência, dor, o que pode se transformar em barreiras para a adequada aderência ao tratamento (STANDART FOR MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. 2002; LAWRENCE et al., 2003; O’CONNOR et al., 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION., 1985; AUSTIN et al., 1999; AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CONSENSUS STATEMENT IN GLUCOSE CONTROL, 2002).

A automonitorização da glicose capilar está indicada para todos os pacientes tratados com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. A frequência de micropunções deve ser individualizada e a técnica pode trazer desconforto e dor, o que pode se transformar em barreiras para a adequada aderência ao tratamento. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) corrobora as diretrizes da Sociedade Americana de Diabetes de 2006 (ADA), considera a automonitorização glicêmica como essencial para o controle adequado do diabetes (SBD, 2006).

A Conferência Global de Consenso sobre Automonitorização Glicêmica (DAVIDSON et al., 2005) propõe algumas recomendações sobre a prática adequada e bem-sucedida desse procedimento, conforme mostrado no Quadro 2.

**Quadro 2.** Recomendações da Conferência Global de Consenso sobre Automonitorização Glicêmica, 2005

---

### **Automonitorização Glicêmica**

---

1. A automonitorização glicêmica deve ser indicada para todos os diabéticos.
2. As frequências recomendadas para a automonitorização glicêmica são:
  - $\geq 3$  a 4 vezes por dia em pacientes tratados com múltiplas injeções de insulina ou que utilizem uma bomba de insulina.
  - $\geq 2$  vezes por dia em pacientes acima das metas glicêmicas, tratados com agentes orais e/ou dose única diária de insulina.
  - $\geq 1$  vez por dia, com um perfil glicêmico semanal, em pacientes com controle glicêmico adequado e tratados apenas com dose única diária de insulina ou com agentes orais;
  - $\geq 1$  vez por dia, com a determinação de perfis glicêmicos mais freqüentes para pacientes com controle glicêmico adequado e tratados com agentes orais associados á dose única diária de insulina;
  - $\geq 1$  vez por semana em pacientes sob tratamento não farmacológico, estando ou não com o controle glicêmico adequado.
3. Testes adicionais devem ser realizados em doenças agudas, doenças intercorrentes, alterações no tratamento, pacientes com falta de percepção da hipoglicemia e durante a gravidez.
4. Testes de glicemia pós-prandial devem ser realizados por todos os pacientes com diabetes para minimizar os aumentos pós-prandiais e para orientar as modificações necessárias no tratamento e no estilo de vida.

### \* Sistema de Monitoramento Contínuo da Glicose Intersticial

Recentemente foi desenvolvido um método denominado Monitorização Contínua da Glicose Intersticial, que permite a determinação contínua dos níveis de glicose, sendo de grande utilidade para o tratamento intensivo do Diabetes Mellitus. O Sistema Mini-Med® *Continuous Glucose Monitoring System* (CGMS, Minimed Inc., Norridge, CA) é o primeiro monitor contínuo comercialmente disponível no Brasil (MELKI *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2005; MAIA *et al.*, 2005).

O Sistema de Monitoramento Contínuo da Glicose permite, usando mecanismo pouco invasivo, o controle glicêmico rigoroso ao longo das 24 horas, com determinações da glicose intersticial a cada 5 minutos, gerando cerca de 288 medições ao dia (BOYNE *et al.*, 2003; MELKI *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2005; MAIA *et al.*, 2005; SOLNICA *et al.*, 2003; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1994; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002; MAIA *et al.*, 2005; ZIERLER *et al.*, 2005; MONSOD *et al.*, 2002; THE DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK STUDY GROUP, 2005).

Esse sistema foi inicialmente estudado em humanos em 1994, e entre 1997 e 2000, um estudo multicêntrico em pacientes diabéticos foi desenvolvido nos Estados Unidos, gerando ao final do estudo cerca de 300.000 determinações de glicose pelo CGMS e 9.000 leituras pareadas com glicemia capilar. Esses dados foram revisados e permitiram a aprovação do método pelo FDA, em 15 de junho de 2000 (UPDIKE *et al.*, 2000; GOUGH *et al.*, 1997). Esse método consiste na inserção subcutânea de um sensor que emite sinais elétricos a cada 10 segundos ao monitor, que os converte em valores da glicose (KENDAL *et al.*, 2001, CASTRO *et al.*, 2004; PICON *et al.*, 2006).

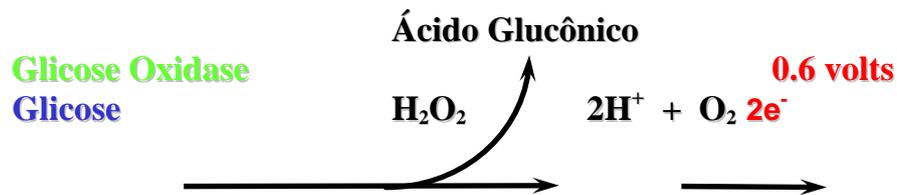
O sensor Medtronic MiniMed é inserido por via percutânea na região abdominal, através de um dispositivo aplicador e conectado ao monitor por um cabo de conexão (Figura 2). Logo após a inserção a agulha-guia utilizada é desprezada. Este sensor emite sinais elétricos a cada 10 segundos ao monitor, que os converte em valores da glicose e armazena o resultado da glicose média a cada 5 minutos por até 72 horas (BOYNE 2003 *et al.*, 2003; MELKI *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2005; MAIA *et al.*, 2005).

O monitor possui o tamanho semelhante a um *pager* e deve ser conectado externamente. O paciente deve calibrar o aparelho usando a medida da glicemia capilar por 4 ocasiões ao dia, com um glicosímetro e informar esses valores ao monitor com o uso de teclas específicas do aparelho. Os valores de glicose não são exibidos no visor do monitor, e só podem ser acessados ao final do exame, quando as informações são transmitidas para um programa de computador. Variações abruptas da glicose podem causar discrepância transitória entre os valores da glicose venosa e a intersticial, podendo variar de 4 a 10 minutos. Esse é o motivo pelo qual o aparelho registra a glicose média a cada 5 minutos (Manual do fabricante do sistema CGMS-Minimed Solutions).

No fluido intersticial a glicose se difunde osmoticamente entre a área pericapilar e as células, e o cateter do sensor amostra o fluido intersticial e determina a concentração de glicose utilizando uma reação baseada na glicose oxidase (figura 1) (Manual do fabricante do sistema CGMS-Minimed Solutions).

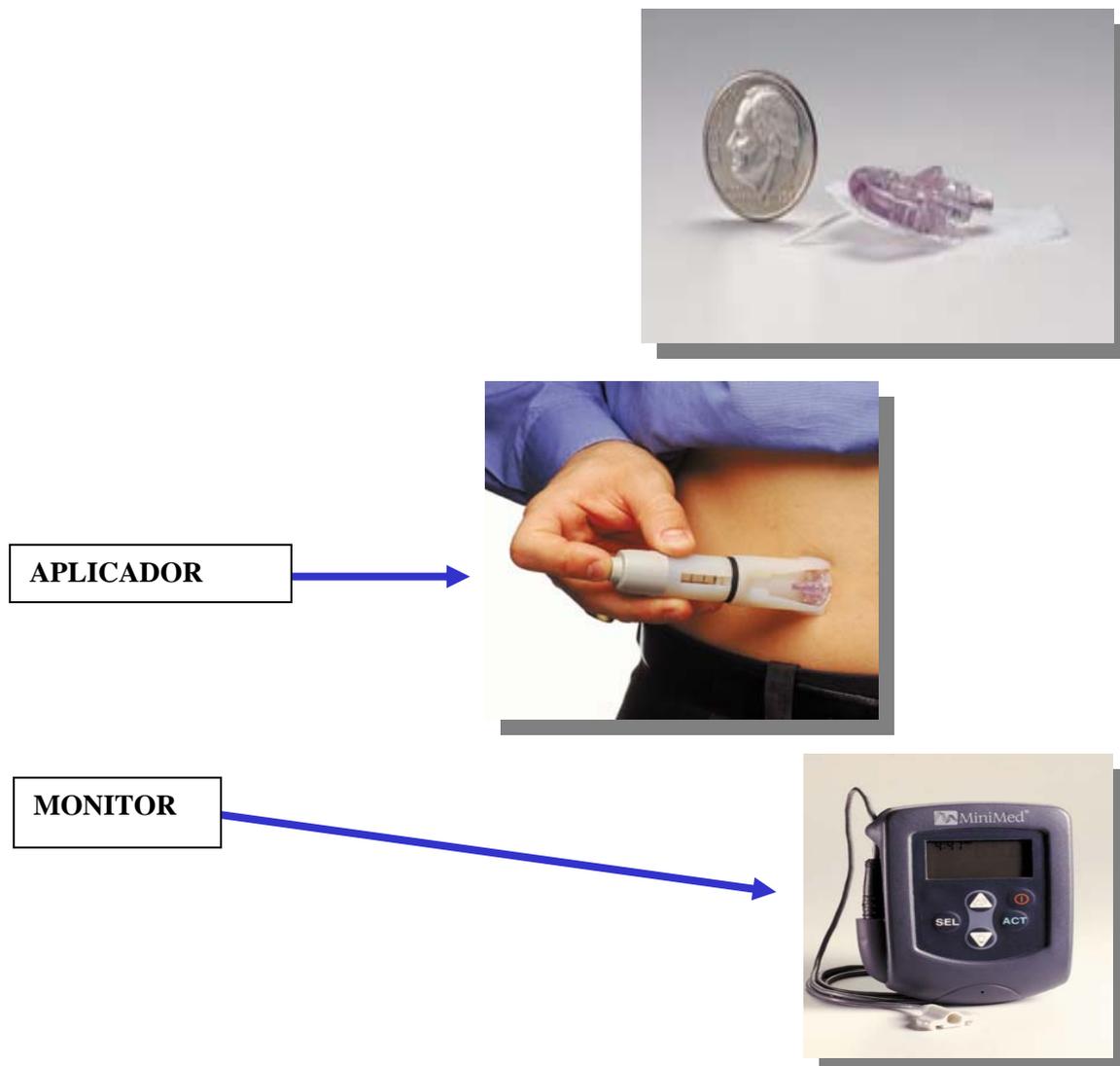
Esse método possui grande vantagem, pois oferece avaliação dinâmica das variações da glicemia, permitindo um melhor e mais rápido ajuste terapêutico, sem necessidade de realização de punções e sem risco de infecção.

Mecanismo de Determinação da Glicose Intersticial:



**Figura 1:** Medida da Glicose no Fluido Intersticial. A glicose se difunde osmoticamente para a região pericapilar e em contacto com o sensor desencadeia uma reação baseada na glicose oxidase, que converte a glicose em sinais elétricos, posteriormente convertidos em valores numéricos de glicose e armazenados no monitor.

Principais componentes do sistema de monitoramento contínuo da glicose – CGMS



**Figura 2:** Principais componentes do CGMS, contendo o sensor, o aplicador e o monitor, provido do cabo de conexão ao sensor.

Em casos em que tenha necessidade médica de um perfil glicêmico completo a realização do Monitoramento Contínuo de Glicose é indicada, tanto para pacientes diabéticos tipo 1 como tipo 2. A Conferência Global do Consenso de Monitorização de Glicose definiu as recomendações para o uso do CGMS ( Quadro 3) (KLONOFF, 2005).

**Quadro 3:** Principais recomendações para o uso do CGMS

---

### Indicações do CGMS

---

#### Modificações Terapêuticas:

- Substituição da insulina rápida pelo análogo de insulina ultra-rápida ou adição de aplicações adicionais de insulina de ação rápida ou de análogo de insulina de ação ultra-rápida.
- Substituição da insulina NPH por um análogo de insulina de longa duração ou adição de aplicações adicionais de insulina NPH.
- Ajustes de doses de insulina basal e prandial.
- Alterações na composição de carboidratos da dieta.
- Alterações nas metas desejáveis para glicemia pré ou pós-prandial.
- Quantificação da resposta a um agente antidiabético.
- Avaliação do impacto de modificações do estilo de vida sobre o controle glicêmico.
- Monitoramento das condições nas quais um controle glicêmico intensivo é desejado (Diabetes gestacional, Diabetes em crianças, pacientes em UTI).
- Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia assintomática e noturna.
- Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial.

---

Modificado de Klonoff, 2005

O coeficiente de correlação entre glicemia capilar e a glicose registrada pelo sensor e o MAD% (mediana da diferença percentual absoluta) são considerados os principais parâmetros para a determinação da acurácia do CGMS e baseiam-se na

análise do programa Medtronic, definidos como ideal, valores de  $> 0,79$  e  $< 28\%$ , respectivamente. A MAD% é determinada pela mediana da diferença entre o valor absoluto da glicose captada pelo sensor menos o valor de glicose captado pelo glicosímetro. O número de leituras pelo sensor é considerado significativo quando acima de 80% da captação máxima, ou seja, acima de 640 leituras em 72h (MAIA *et al.*, 2005).

### **Complicações Crônicas do Diabetes e Fatores de Risco**

As complicações crônicas do diabetes são freqüentes e associadas à elevada morbi-mortalidade. Em um estudo feito com 753 pacientes diabéticos tipo 2 em atendimento ambulatorial, observou-se que a proporção de nefropatia diabética era de 37%, de retinopatia de 48% e de cardiopatia isquêmica de 36% (PICON *et al.*, 2006). A doença cardiovascular é a principal causa de morte em ambos os tipos de diabetes, perfazendo 44% do total de casos de morte nos pacientes com diabetes tipo 1, seguida pela doença renal (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION., 2002; PICON *et al.*, 2006; CASTRO *et al.*, 2004).

A maior parte da morbi-mortalidade e do custo do diabetes é resultado direto do manejo de complicações que poderiam ser prevenidas. A diminuição do risco dos diabéticos desenvolverem complicações da doença requer muito mais do que o controle glicêmico intensivo, já que esse controle restrito consegue reduzir apenas as complicações microvasculares dos olhos, rins e nervos e não as complicações macrovasculares, do sistema cardiovascular (KENDALL *et al.*, 2001).

A síndrome metabólica representa uma situação clínica caracterizada pelo agrupamento de fatores de risco para doença cardiovascular, entre eles, a

hipertensão arterial, a dislipidemia, a obesidade visceral, manifestações de disfunção endotelial e a presença de resistência à insulina (PICON *et al.*, 2006). Este último fator pode ser estimado por meio do cálculo do *Homeostasis Model Assessment* {HOMA – IR = [insulina em jejum (pmol/l) x glicose plasmática em jejum (mmol/l)] /22,5} (MATHEWS *et al.*, 1985)

Sabe-se que o impacto negativo de qualquer fator de risco adicional (Hipertensão arterial ou dislipidemia) para doenças cardiovasculares é muito maior nos pacientes diabéticos. E como obesidade, hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina são condições muito freqüentes principalmente em pacientes diabéticos tipo 2, a detecção precoce desses fatores de risco e o tratamento agressivo dessas condições, pode reduzir significativamente o risco de doenças cardiovasculares nos pacientes diabéticos (KENDALL *et al.*, 2001).

Atualmente, o sistema de monitorização contínua da glicose, tem se tornado ferramenta interessante para a investigação do perfil glicêmico de pacientes com diabetes, assim como em outras condições clínicas que cursam com oscilações dos níveis de glicemia.

**OBJETIVOS**

## 2.1 **Principal**

Avaliar o Monitoramento Contínuo da Glicose em pacientes diabéticos e correlacionar com as dosagens séricas de hemoglobina glicada, frutossamina, lipidograma, glicose, insulina basal e índices de HOMA – Homeostatic Model Assessment ( HOMA IR e HOMA BETA).

## 2.2 **Secundários**

Descrever a experiência com o CGMS em caráter ambulatorial em um grupo de pacientes diabéticos, demonstrar a sua acurácia e oferecer subsídios para a análise crítica da utilidade deste novo exame na prática clínica.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de Estudo**

Foi realizado um estudo seccional, prospectivo, não controlado. O estudo foi realizado de acordo com a declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

### **3.2 População Estudada**

Foram avaliados 55 pacientes consecutivos portadores de Diabetes Mellitus recrutados do Ambulatório às segundas-feiras no período vespertino, do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília, entre janeiro de 2005 e janeiro de 2006. Os pacientes foram informados do interesse do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram encaminhados ao Laboratório Sabin de Análises Clínicas para a instalação do sensor e coleta de sangue para dosagens bioquímicas e hormonais.

### **3.3 Critérios de Inclusão**

Os pacientes com idade compreendida entre 12 e 80 anos, podendo ser de ambos os sexos, com diagnóstico estabelecido de Diabetes Mellitus, de acordo com os critérios de glicemia de jejum superior a 126 mg/dl e/ou Teste Oral de Tolerância à Glicose com glicemia superior a 200 mg/dl após 120 minutos de sobrecarga glicídica. Foram incluídos pacientes com diversos tratamentos, dietético, tratamento medicamentoso oral ou insulina, e que tinham capacidade de entender e operar o monitor do CGMS.

### 3.4 Critérios de Exclusão

Pacientes com idade inferior a 12 anos. Foram excluídos pacientes portadores de doenças clínicas graves que não possuam relação com o diabetes e pacientes portadores de distúrbios de coagulação ou aqueles que não forneceram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devidamente assinado.

### 3.5 Análise Estatística

Para análise das variáveis contínuas foram utilizados testes de hipóteses para médias (Teste t), para variância (ANOVA) e Teste do qui-quadrado. Foram obtidos o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) e o valor  $p$ .

Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

Realizou-se também regressão linear simples (diagramas de dispersão), obtendo-se a equação da reta de regressão e o coeficiente de correlação ao quadrado ( $R^2$ ).

### 3.6 Procedimentos Técnicos

Os pacientes recrutados do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília, foram encaminhados ao Laboratório Sabin em jejum de 10-12 horas pela manhã. Foi instalado o sensor de glicose no tecido celular subcutâneo e conectado ao monitor. Foram colhidas amostras de 5 ml sangue venoso dos

pacientes, realizada a centrifugação e separação do soro, o mesmo submetido a dosagens bioquímicas e hormonais imediatamente.

### 3.6.1 Dosagem de Colesterol total

- **PRINCÍPIO:** Ésteres de colesterol são hidrolisados por colesterol éster-hidrolase em colesterol livre e ácidos graxos. O colesterol livre existe, junto com o produzido por esta reação é oxidado pelo colesterol - oxidase para 4-colestenona e peróxido de hidrogênio, após o que, na presença de peroxidase, oxida o sistema cromógeno 4-amino fenazona ácido 2- hidrofenil acético a um composto de cor avermelhada.
- **AMOSTRA:** A dosagem foi realizada em soro, no mesmo dia da colheita do material, e não apresentavam hemólise nem lipemia.
- **REAGENTES:** Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, todos preparados conforme recomendação do fabricante.
- **ANÁLISE:** As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 a Bayer.

- **VALORES DE REFERÊNCIA:**

Soro: Entre 2 e 19 anos: Inferior a 170 mg/dl

Adultos acima de 20 anos: Ótimo - inferior a 200 mg/dl

Limítrofe: 200 – 239 mg/dl

Alto: igual ou acima 240 mg/dl

### 3.6.2 Dosagem de Colesterol – HDL

- **PRINCÍPIO:** O princípio utiliza dois reagentes que possibilitam a dosagem seletiva do colesterol ligado as HDL. O primeiro reagente contém um poliânion que forma complexos estáveis com a superfície das LDL e VLDL e dos quilomícrons. Por outro lado, os complexos formados com as partículas da HDL não permanecem estabilizados e se solubilizam por ação de um detergente, permitindo a reação com as enzimas presentes no segundo reagente. Como somente a do colesterol HDL fica sujeito à ação das enzimas, a cor resultante da segunda reação é proporcional à concentração do colesterol HDL na amostra.
- **AMOSTRA:** A dosagem foi realizada em soro, no mesmo dia da colheita do material, e não apresentavam hemólise nem lipemia.
- **REAGENTES:** Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, todos preparados conforme recomendação do fabricante.

- **ANÁLISE:** As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 a Bayer.
- **VALORES DE REFERÊNCIA:** Homens : Superior a 40 mg/dl  
Mulheres: Superior a 50 mg/dl

### 3.6.3 Dosagem de Triglicerídeos

- **PRINCÍPIO:** Os triglicerídeos se convertem em glicerol e ácidos graxos livres pela enzima Lipoproteína Lipase. O glicerol se converte em glicerol-3-fosfato pela enzima glicerolquinase em presença de glicerol-3-fosfato oxidase formando peróxidos de hidrogênio. Por influência catalítica da peroxidase forma um complexo colorido de peróxido de hidrogênio, 4-aminofenazona / 4-clorofenol. A absorvância desse complexo se mede como reação de ponto final.
- **AMOSTRA:** A dosagem foi realizada em soro, no mesmo dia da colheita do material, e não apresentavam hemólise nem lipemia.
- **REAGENTES:** Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, todos preparados conforme recomendação do fabricante.
- **ANÁLISE:** As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 a Bayer.

- **VALORES DE REFERÊNCIA:**

ótimo – < 150 mg/dl

limítrofe – 149 a 199 mg/dl

alto – 200 a 499 mg/dl

muito alto – igual ou superior a 500 mg/dl

#### 3.6.4 Dosagem de Glicose

- **PRINCÍPIO:** A glicose é convertida por glicose oxidase em ácido glicônico e peróxido de hidrogênio, que em presença de peroxidase oxida o cromógeno (4-aminofenasona/fenol) a um composto de coloração vermelha.
- **AMOSTRA:** A dosagem foi realizada em soro, no mesmo dia da colheita do material, o sangue foi centrifugado imediatamente após a coleta e não apresentava hemólise nem lipemia.
- **REAGENTES:** Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, todos preparados conforme recomendação do fabricante.
- **ANÁLISE:** As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 a Bayer.

- **VALORES DE REFERÊNCIA:**

Soro: Normal: 70 – 199 mg/dl

Intolerância a glicose: 100 a 125 mg/dl

Diabetes mellitus:  $\geq$  126 mg/dl

### 3.6.5 Dosagem de Frutosamina

- **PRINCÍPIO:** A glicose se liga aos agrupamentos amina das proteínas formando uma base Schiff (aldimina), que após um rearranjo molecular, transforma-se em uma cetoamina estável denominada genericamente frutosamina. Em pH alcalino a frutosamina é convertida a forma enólica, que reduz o azul de nitrotetrazóli a um “formazan” púrpura. A medida da diferença de absorbância após incubação as 10 a 15 minutos, é proporcional a concentração em mmol/ de 1-desóxi-1-morfolino frutose utilizado como padrão primário.
- **AMOSTRA:** A dosagem foi realizada em soro, no mesmo dia da colheita do material, o sangue foi centrifugado imediatamente após a coleta e não apresentava hemólise nem lipemia.
- **REAGENTES:** Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, todos preparados conforme recomendação do fabricante.

- **ANÁLISE:** As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 a Bayer.
- **VALORES DE REFERÊNCIA:** 1,87 a 2,87 mmol/l.

### 3.6.6 Dosagem de Hemoglobina Glicada

- **PRINCÍPIO:** Sistema automatizado - O programa hemoglobina A1c VARIANT utiliza os princípios da cromatografia líquida de alta performance (HLPC) associado à cromatografia de troca iônica para a separação segura e automática da hemoglobina A1c (HbA1c). É realizada rápida e precisamente, sem a interferência das bases de Schiff, lipemia ou variações de temperatura.

As duas bombas de êmbolo duplo do VARIANT lançam um gradiente de tampão programado para o aumento da força iônica do sistema. As amostras preparadas são automaticamente injetadas na trajetória de circulação analítica e aplicadas na coluna catiônica, onde as hemoglobinas são separadas em base às diferenças de atração entre estas e o material constituinte da coluna. A hemoglobina separada passa então através da célula de fluxo do fotômetro, onde mudanças na absorvância (415 nm) são medidas; variações de fundo da amostra são corrigidas em um filtro adicional de 60 nm. Um calibrador é analisado em cada rotina de trabalho para ajuste dos parâmetros de cálculo para a determinação de hemoglobina A1c. Um cromatograma (gráfico) das mudanças na absorvância é plotado versus o tempo de retenção.

Cada cromatograma impresso é acompanhado por um relatório, identificando cada pico detectado, mais a porcentagem relativa e os tempos de retenção de cada pico.

Precedendo a análise, um único passo de preparação de amostra do paciente é solicitado para hemolisar o sangue e remover as bases de Schiff. As amostras são primeiro diluídas em reagente hemolisante. E, então, incubadas a 18/28°C por, no mínimo, 15 minutos.

- **AMOSTRA:** A dosagem foi realizada em sangue total, coletado em tubo com anticoagulante EDTA, no mesmo dia da colheita do material, e não apresentava hemólise nem lipemia.
- **REAGENTES:** Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bio Rad, específico para o equipamento VARIANT, todos preparados conforme recomendação do fabricante.
- **ANÁLISE:** As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento VARIANT – Sistema HPLC, da Bio Rad.
- **VALORES DE REFERÊNCIA:** 4.0 a 6.5%.

### 3.6.7 Dosagem de Insulina

- **PRINCÍPIO:** Ensaio enzimático quimioluminescente com 2 sítios.

- **AMOSTRA:** A dosagem foi realizada em soro, no mesmo dia da colheita do material, o sangue foi centrifugado imediatamente após a coleta e não apresentava hemólise nem lipemia.
- **REAGENTES:** Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bio Rad, específico para o equipamento VARIANT, todos preparados conforme recomendação do fabricante.
- **ANÁLISE:** As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento Immulite 2000.
- **VALORES DE REFERÊNCIA:** 2,1 a 30,8  $\mu\text{IU/ml}$ .

### 3.6.8 Cálculo do Índice de Homa

O índice de HOMA é um cálculo simples fundamentado na dosagem de insulina e glicose, ambas em jejum. O HOMA IR avalia a resistência insulínica. O HOMA BETA avalia a capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas.

Não há, na literatura médica, níveis de corte definidos como valores de referência para estes cálculos, já que autores diversos propõe valores diferentes.

As fórmulas utilizadas para obtenção de tais índices são:

HOMA-IR:

$$\text{insulina jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicose jejum } (\text{mmol/l}^*) / 22,5$$

HOMA-BETA:

$$20 \times \text{insulina jejum } (\mu\text{U/ml}) / \text{glicose jejum } (\text{mmol/l}^*) - 3,5$$

\* Para conversão da glicose de mg/dl para mmol/l, multiplica-se o valor em mg/dl por 0,0555.

### 3.6.9 Cálculo do Colesterol LDL

Os valores de colesterol LDL (LDL-c) foram obtidos pela fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5$$

Onde: CT = Colesterol total

HDL-c = Colesterol HDL

TG = Triglicerídeos

### 3.6.10 Monitoramento Contínuo da Glicose

- **PRINCÍPIO:** No fluido intersticial, a glicose se difunde osmoticamente entre a área pericapilar e as células, e o cateter do sensor amostra o fluido intersticial e determina a concentração de glicose utilizando uma reação baseada na glicose oxidase. Esse sensor emite sinais elétricos a cada 10 segundos ao monitor, que os converte em valores da glicose e armazena o resultado da glicose média a cada 5 minutos por até 72 horas.

- **MATERIAIS:** Foram utilizados um sensor, o aplicador, o monitor, o cabo de conexão. O sensor Medtronic MiniMed, foi inserido por via percutânea na região abdominal, utilizando-se um dispositivo aplicador e conectado ao monitor por um cabo de conexão. Logo após a inserção a agulha-guia utilizada é desprezada.
- **INICIALIZAÇÃO:** A inicialização do aparelho foi realizada pelo pesquisador no momento da inserção do sensor. Pressionar a tecla selecionar até encontrar a função SET UP. Teclar a função ACT. Pressionar até o surgimento da função INIT. Teclar a opção ACT, permanecerá na tela a informação NO INIT. Teclar as setas até a opção YES. Aparecerá na tela 60 minutos, em contagem regressiva até 0, quando deverá ser realizada a calibração do aparelho.

Pressione a tecla SEL. Irá aparecer a mensagem GLUCOSE METER. Pressione ACT. Identifique o valor da glicemia nas teclas em seta. Pressione ACT. Retornará automaticamente à tela inicial.
- **REGISTRO DE INFORMAÇÕES:** Ao final das 72 horas do exame, o pager deve ser conectado ao computador, onde um programa específico permitirá o *download* de informações registradas e libera gráficos com as glicoses registradas.

Os pacientes foram orientados a preencher um diário de atividades por escrito informando os horários de alimentação e atividades realizadas.

**RESULTADOS**

#### 4.1 Descrição dos pacientes estudados

Foram avaliados 55 pacientes diabéticos consecutivos, recrutados do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília. Os pacientes foram distribuídos em 2 grupos, sendo 16,4% (9/55 pacientes) portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 e 83,6% (46/55 pacientes) portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 (tabela 1). Os pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 estavam em uso de insulina NPH, com complementação com insulina regular às refeições ou alguns casos que utilizavam insulina Glargina, complementação com insulina Lispro em esquema basal-bolus, segundo prescrição de cada médico endocrinologista responsável. Os pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 estavam em tratamento com diversas medicações orais (metformina, glibenclamida, glicazida) em 82,6% (38/46 pacientes), enquanto 10,9% (5/46 pacientes) utilizavam insulina NPH associada à metformina, e 6,5% (3/46 pacientes) apenas dieta. Apenas 15% dos pacientes utilizavam estatinas para o tratamento das dislipidemias.

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes diabéticos avaliados

Características gerais	Grupos					
	Diabéticos tipo 1			Diabéticos tipo 2		
	n	%	Média ± DP *	n	%	Média ± DP *
<b>Sexo</b>						
Masculino	3	33,3	-	27	58,7	-
Feminino	6	66,7	-	19	41,3	-
<b>Idade (anos)</b>	-		18,9 ± 6,0	-		55,3 ± 5,3
<b>Tempo de Diagnóstico (anos)</b>	-		7,7 ± 2,1	-		15,8 ± 7,4

\* DP - desvio-padrão.

#### 4.2 Avaliação do perfil lipídico e resistência à insulina

Na avaliação do perfil lipídico dos pacientes estudados foram considerados níveis alterados os seguintes valores: os níveis de colesterol total  $\geq 200$  mg/dl, colesterol LDL  $\geq 100$  mg/dl, triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dl, bem como valores do colesterol HDL  $\leq 40$  mg/dl; não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes diabéticos tipo 1 e diabéticos tipo 2 para nenhum destes parâmetros ( $p > 0,05$ ).

Os índices de HOMA-IR, foram calculados apenas para os pacientes diabéticos do tipo 2, que não utilizavam insulina exógena. Resistência insulínica, avaliada pela freqüência de índice HOMA-IR  $> 2,71$ , foi observada em 77,8% dos pacientes diabéticos tipo 2 (tabela 2).

A freqüência de alterações bioquímicas não diferiu entre os pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2.** Freqüência de alterações bioquímicas em pacientes diabéticos tipo 1 e 2.

Parâmetros Bioquímicos	Grupos			$p^*$
	Diabéticos Tipo 1 (n=9) %	Diabéticos Tipo 2 (n=46) %	Todos os Pacientes (n=55) %	
Colesterol total $\geq 200$ mg/dl	33,3	23,9	25,5	0,46
Colesterol LDL $\geq 100$ mg/dl	55,6	54,3	54,5	0,33
Colesterol HDL $< 40$ mg/dl	11,1	43,5	38,2	0,80
Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dl	44,4	43,5	43,6	0,33
Glicose Jejum $\geq 126$ mg/dl	55,6	67,4	65,5	0,48
Hemoglobina Glicada $\geq 7,0$ mg/dl	66,7	73,9	72,7	0,42
Frutosamina $\geq 2,87$ mmol/l	55,6	36,9	40,0	0,59
HOMA-IR $> 2,71$	-	77,8	-	-

\*Para o cálculo dos valores de  $p$ , foi utilizado o teste Qui-quadrado foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

A avaliação dos distúrbios metabólicos realizada nos pacientes diabéticos do tipo 2, demonstrou importante predomínio de hipercolesterolemia no gênero feminino, e também a maior frequência de baixos níveis de colesterol HDL (tabela 3). Não houve diferença estatística nos demais parâmetros de acordo com o gênero, nos pacientes diabéticos do tipo 2 ( $p > 0,10$ ).

**Tabela 3.** Frequência dos distúrbios metabólicos de acordo com o gênero em pacientes diabéticos tipo 2.

Parâmetros Bioquímicos CLÁSSICOS	Gênero	
	Masculino (n=30) %	Feminino (n=25) %
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dl	16,7	36,0
Colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dl	53,3	56,0
Colesterol HDL $\leq$ 40 mg/dl	46,7	-
Colesterol HDL $\leq$ 50 mg/dl	-	52,0
Triglicerídeos $\geq$ 150 mg/dl	50,0	36,0

Os índices de HOMA-IR e HOMA-BETA foram calculados apenas para os pacientes diabéticos tipo 2, que não utilizavam insulina exógena (tabela 4)

O HOMA-BETA representa indiretamente a capacidade de secreção de insulina pancreática. Não há valores de referência definidos e validados na literatura para HOMA-BETA.

**Tabela 4.** Frequência do índice de HOMA-IR e HOMA-Beta de acordo com o gênero em pacientes diabéticos tipo 2.

	Gênero	
	Masculino (n=23) %	Feminino (n=18) %
HOMA-IR > 2,71	76,7	80,0
HOMA-BETA (Média)	65,2	63,9

A avaliação da frequência dos distúrbios do metabolismo lipídico foi comparada ao grau de insulino-resistência, estimado pelo índice de HOMA-IR, nos pacientes diabéticos do tipo 2. Houve importante predomínio de hipercolesterolemia, caracterizada por colesterol total superior a 200 mg/dl em pacientes que possuíam índice de HOMA > 2,71, assim como maiores níveis de LDL colesterol, e menores níveis de HDL colesterol. Hipertrigliceridemia foi observada em todos os pacientes que possuíam índice de HOMA maior que 2,71 (tabela 5).

**Tabela 5.** Frequência dos distúrbios lipídicos de acordo com o grau de insulino-resistência nos pacientes diabéticos do Tipo 2

Distúrbios Metabolismo Lipídico	HOMA-IR	
	até 2,71 (n=10) %	> 2,71 (n=36) %
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dL	36,4	63,6
Colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dL	4,0	96,0
Colesterol HDL $\leq$ 40 mg/dL	15,0	85,0
Triglicerídeos $\geq$ 150 mg/dL	0,0	100,0

#### 4.3 Resultados obtidos no CGMS

##### 4.3.1 Efeitos indesejáveis

A instalação do sensor do CGMS causou dor leve à aplicação em 7,2% (4/55) dos pacientes. Houve sangramento no local da punção em apenas 3,6% (2/55) dos

pacientes. Alergia ao micropore utilizado na fixação do sensor foi a queixa mais freqüente, observada em 21,8% (12/55) dos pacientes, manifestou-se como dermatite de contacto. Desconexão do sensor ao CGMS e deslocamento do sensor no subcutâneo não foram observados. Acionamento do alarme do monitor foi observado em 25,4% (14/55) dos pacientes e foi relacionado à detecção de valores não pareados de glicemia capilar e intersticial, má utilização ou descalibração do glicosímetro (tabela 6).

**Tabela 6.** Freqüência de efeitos indesejáveis relacionados ao CGMS

<b>Efeitos Indesejáveis</b>	<b>Frequência (%)</b>
Dor no local da aplicação sensor	7,2
Sangramento Local	3,6
Dermatite de Contacto	21,8
Acionamento do Alarme	25,4

#### 4.3.2 Acurácia do método

O monitoramento contínuo de glicose realizado nos pacientes teve duração de 72 horas, foram obtidas as médias de  $11,6 \pm 2,9$  leituras pareadas (mínimo de 9), coeficiente de correlação entre as leituras de glicose capilar realizadas no glicosímetro e as leituras de glicose intersticial realizadas pelo CGMS, foi de  $0,86 \pm 0,14$  (ideal  $> 0,79$ ). As medianas das diferenças absolutas (MAD) foram calculadas e o valor obtido foi de  $12,5\% \pm 7,5\%$  (MAD ideal  $\leq 28\%$  ou, se a faixa entre as leituras médias das glicoses capilares inseridas no sensor for menor que 100 mg/dl o MAD ideal é  $\leq 18\%$ ).

### 4.3.3 Determinação das glicoses intersticiais

O CGMS registrou 288 medidas de glicoses intersticiais por período de 24 horas, totalizando a média de 1152 registros por paciente. Para a realização da análise de dados, foram considerados 63.360 registros de glicose intersticial, para o total de 55 pacientes estudados por 72 horas.

Foi estabelecida para a interpretação dos resultados, uma meta de controle para a glicose intersticial entre 70 e 180 mg/dl (foi considerado como tempo de normoglicemia), esta meta foi padronizada pelo fabricante do sistema CGMS (Manual do fabricante do sistema CGMS-Minimed Solutions). Os pacientes foram classificados de acordo com o tipo de Diabetes e o período de tempo fora dos níveis de controle metabólico, e esses dados foram comparados aos níveis de hemoglobina glicada e a glicose intersticial média obtida pelo CGMS.

A análise da amostra dos grupos estudados evidenciou que os pacientes mantiveram-se em média 32,4% do tempo acima de 180 mg/dl, 6,2% do tempo abaixo de 70 mg/dl e 61,4% do tempo em normoglicemia. O CGMS evidenciou episódios de hipoglicemia, que não haviam sido flagrados pelo controle de glicemia venosa.

Níveis de glicose abaixo de 70 mg/dl foram observados em 11,7% dos pacientes diabéticos tipo 1 e 5,1% tipo 2, o que se refletiu em menor tempo em normoglicemia dos pacientes tipo 1 (tabela 7).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 para o tempo em que os pacientes permaneceram em hipoglicemia, normoglicemia e hiperglicemia ( $p > 0,05$ ). Também não foi diferente estatisticamente entre estes dois grupos as dosagens da média da

glicose intersticial em 72 horas, registradas pelo monitor e a dosagem sanguínea de hemoglobina glicada ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 7:** Descrição dos achados relativos aos parâmetros de controle metabólico determinados pelo monitor do CGMS.

Média das Variáveis CGMS	Grupos de Pacientes		Todos os pacientes	$p^*$
	Tipo 1	Tipo 2		
Tempo acima de 180 mg/dl (%)	36,2	31,7	32,4	0,68
Tempo abaixo de 70 mg/dl (%)	11,7	5,1	6,2	0,10
Tempo de normoglicemia (%)	52,1	63,2	61,4	0,29
Glicose Intersticial Média 72 hs (mg/dl)	154,9	158,0	157,5	0,86
Média de HbA1C (%)	8,4	8,0	8,1	0,56

\*Para o cálculo dos valores de  $p$ , foi utilizado o ANOVA – duas amostras presumindo variâncias equivalentes, foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

A comparação entre os dados obtidos pelo CGMS e métodos convencionais de controle da glicose (tabela 8), demonstrou forte correlação entre a hemoglobina glicada e o período de tempo que os pacientes permaneceram acima de 180 mg/dl (coeficiente de correlação de Pearson  $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ).

As melhores correlações foram obtidas entre a hemoglobina glicada e a glicose intersticial média ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ) e entre a glicemia de jejum e a glicose intersticial média ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 8:** Coeficientes de Correlação (r) entre métodos bioquímicos e CGMS

Variáveis CGMS	Variáveis Bioquímicas		
	HbA1C*	Frutosamina	Glicose Jejum
Tempo acima de 180 mg/dL (%)	0,74 <sup>a</sup>	0,46 <sup>a</sup>	0,59 <sup>a</sup>
Tempo abaixo de 70 mg/dL (%)	-0,32 <sup>b</sup>	-0,18 <sup>b</sup>	-0,20 <sup>a</sup>
Tempo de normoglicemia (%)	-0,64 <sup>a</sup>	-0,41 <sup>a</sup>	-0,53 <sup>a</sup>
Glicose Intersticial Média 72 hs	0,79 <sup>a</sup>	0,50 <sup>a</sup>	0,64 <sup>a</sup>

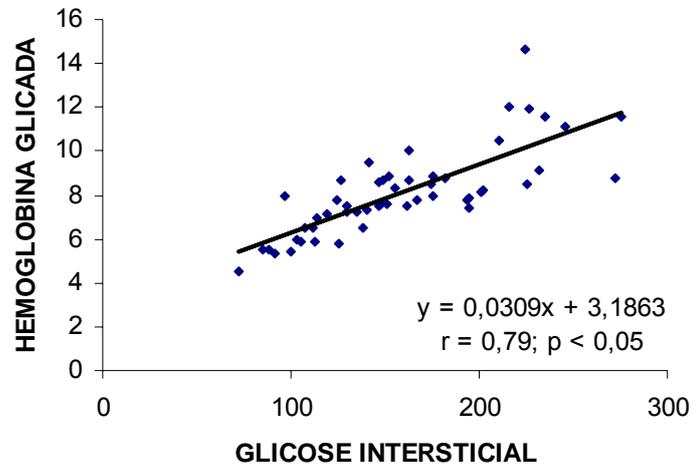
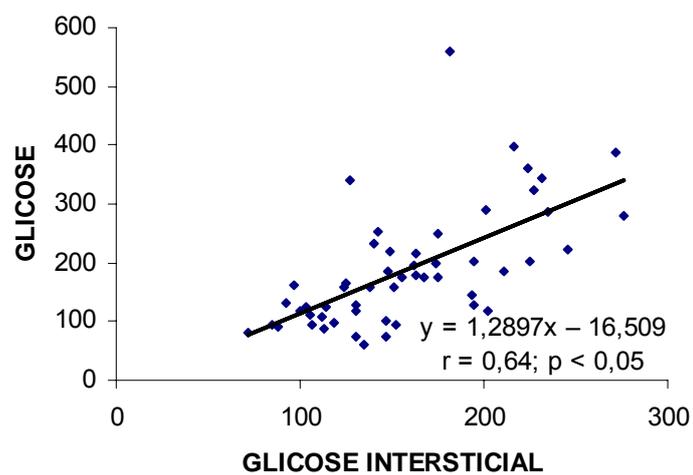
\* HbA1C- Hemoglobina glicada.

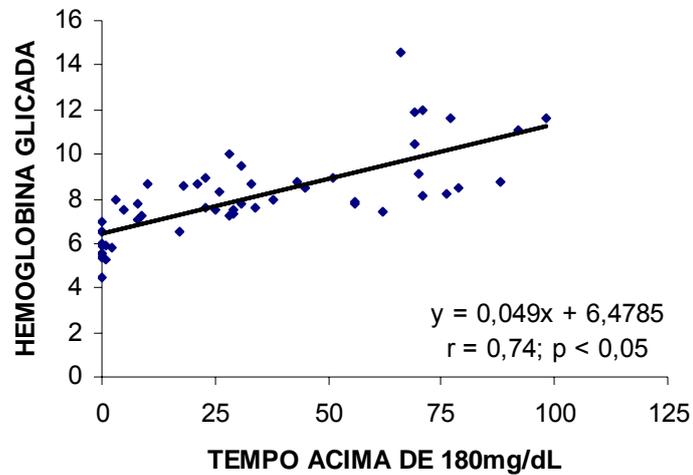
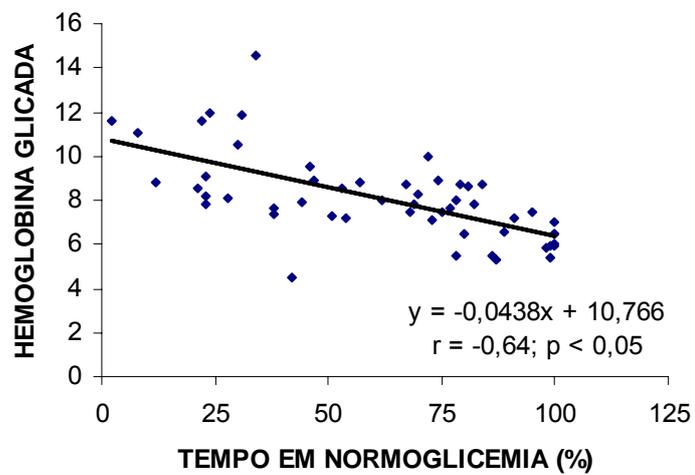
\* Os coeficientes de correlação foram obtidos através do Teste t de Student: duas amostras em par para médias, foram considerados estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

a -  $p < 0,05$

b -  $p > 0,05$

Abaixo os gráficos de dispersão que demonstram os resultados de correlação entre algumas variáveis. Os pontos plotados demonstram a distribuição da variabilidade dos valores observados.

**Gráfico 1:** Correlação entre a hemoglobina glicada e glicose intersticial média (n=55)**Gráfico 2:** Correlação entre a glicose e glicose intersticial média (n=55)

**Gráfico 3:** Correlação entre a hemoglobina glicada e tempo de glicemia acima de 180 mg/dl (n=55)**Gráfico 4:** Correlação entre a hemoglobina glicada e tempo de normoglicemia (n=55)

**DISCUSSÃO**

O diabetes mellitus é uma condição associada com elevada incidência de doença aterotrombótica, especialmente cardíaca. Os pacientes diabéticos apresentam lesões ateromatosas mais extensas, menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maior frequência de isquemia silenciosa e infartos do miocárdio assintomáticos, comparados aos indivíduos não-diabéticos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1998). Estudos sugerem que 25% dos portadores do diabetes tipo 2 já apresentam doença arterial coronariana no momento do diagnóstico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2003; DI CARLI *et al.*, 2005). A avaliação do metabolismo lipídico torna-se importante parâmetro bioquímico para a detecção e intervenção precoces no processo de aterotrombose nos pacientes diabéticos.

Nos grupos de pacientes estudados, apesar do acompanhamento médico regular, a presença de dislipidemia ocorreu em cerca de 50% dos casos, com predomínio de elevação do LDL colesterol no gênero feminino e redução do HDL colesterol no gênero masculino. A frequência de hipertrigliceridemia foi elevada, porém sem diferenças significativas entre os gêneros. Estudos epidemiológicos demonstraram que apesar de homens e mulheres apresentarem os mesmos fatores de risco para doença arterial coronariana, o tabagismo, a obesidade e principalmente o diabetes possuem maior influência no sexo feminino do que no masculino (MIERES *et al.*, 2003; PAN *et al.*, 1986). Alguns autores sugerem que as mulheres diabéticas têm risco de morte cardiovascular 7,5 vezes maior em relação às não-diabéticas (KANDEL, 2002).

O consenso americano sobre o cuidado ao paciente diabético propõe que todos os pacientes de alto risco ou com evidências de doença cardiovascular devem manter sua glicemia < 100 mg/dl e HbA1c < 7%, tendo como alvo LDL < 100 mg/dl,

HDL > 50 mg/dl e triglicerídeos < 150 mg/dl (YUSUF *et al.*, 2004; STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETIC PATIENTS, 2005). A quarta diretriz sobre dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a redução da meta de LDL < 70 mg/dl em diabéticos, baseada em estudos que demonstraram redução da placa aterosclerótica nesses casos (IV DIRETRIZ SOBRE DISLIPIDEMIAS SBC, 2007). Essas recomendações colocam em evidência a necessidade de maior intervenção nas dislipidemias nos pacientes diabéticos, pois no grupo de pacientes avaliados em nosso estudo, apenas 15% faziam uso de hipolipemiantes e nenhum atingiu essas metas de controle lipídico.

A presença de resistência à ação da insulina é considerada fator fisiopatogênico importante para o diabetes tipo 2. Não está ainda convencionado qual é a melhor definição operacional da síndrome metabólica para ser utilizada na prática clínica. Em 1999 foi sugerido pela OMS, uma definição baseada em dados clínicos e laboratoriais considerando glicemia de jejum, hiperinsulinemia, pressão arterial, circunferência da cintura e do quadril, índice de massa corporal, triglicerídeos, HDL, microalbuminúria. Em 2001, o *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* propôs uma série de critérios semelhantes, porém mais simples de serem avaliados, os quais incluem: glicemia de jejum, pressão arterial, cintura, triglicerídeos e HDL (Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adults-Adult Treatment Panel III-NIH 2001; GRUNDY *et al.*, Circulation, 2004).

O HOMA consiste em um índice matemático baseado nos níveis de insulina e glicose de jejum e tem sido utilizado em estudos epidemiológicos (QUON *et al.*, 2006). O modelamento matemático do balanço fisiológico normal da insulina e da glicose permitiu a aplicação de equações para estimar a resistência à insulina

(HOMA IR) e a capacidade funcional das células beta (HOMA BETA) pela medida simultânea da insulinemia e glicemia de jejum, uma vez que prediz a concentração plasmática esperada para vários graus de resistência à insulina e disfunção das células beta (MATHEWS *et al.*, 1985).

Em nosso estudo, os índices de HOMA-IR e HOMA-BETA, foram calculados apenas para os pacientes diabéticos do tipo 2, que não utilizavam insulina exógena. A resistência insulínica, avaliada pela frequência de índice HOMA-IR > 2,71, foi observada em 77,8% dos pacientes diabéticos tipo 2. Em um estudo brasileiro recente, foram avaliados 753 pacientes diabéticos tipo 2, a síndrome metabólica e elevação do índice de HOMA-IR esteve presente em 671 (89%) e 657 (87%) dos pacientes utilizando a definição da OMS e do NCEP, respectivamente (PICON *et al.*, 2006; GELONEZE *et al.*, 2006). Outros autores sugerem a utilização do índice de HOMA-IR como preditor da evolução para intolerância a glicose e diabetes em parentes de pacientes diabéticos tipo 2 (BABAOGU *et al.*, 2006).

Diversos estudos relatam que o CGMS é um método pouco invasivo e bem tolerado pelos pacientes, com poucos efeitos adversos. No presente estudo, dor leve na instalação do sensor foi relatada por 7,2% dos pacientes e apenas 3,6% dos pacientes tiveram sangramento no local da punção. Alergia ao micropore ocorreu 21,8% dos pacientes, mas em nenhum desses casos houve necessidade de interrupção do exame. Observamos boa aceitação da técnica por parte dos pacientes e comprometimento desses com a realização do exame, apesar de intercorrências como acionamento do alarme ter ocorrido em 25,4% dos casos.

Alguns autores relatam que a frequência de intercorrências técnicas neste procedimento é elevada e chega a atingir índices de falha de até 30% dos sensores inseridos (SACHEDINA *et al.*, 2003). As principais causas para o acionamento do

alarme nos pacientes avaliados no presente estudo foram relacionadas à detecção de valores não pareados entre as glicemias capilar e intersticial, má utilização ou descalibração do glicosímetro, em concordância com o que foi descrito por outros autores (OLIVEIRA *et al.*, 2005; MAIA *et al.*, 2005).

Salientamos a importância do repasse de informações e instruções claras aos pacientes quanto à manipulação do glicosímetro utilizado para as glicemias capilares e do monitor do CGMS, que podem reduzir os índices de falha, pois a autocalibração tem fundamental importância para o controle do monitor durante a realização do exame.

O sistema de monitorização contínua da glicose é ferramenta cujas indicações mais frequentes são a avaliação de hipoglicemia, discrepância entre hemoglobina glicada e glicemias capilares, instabilidade glicêmica e avaliação do perfil glicêmico após mudança de esquema terapêutico (OLIVEIRA *et al.*, 2005). O CGMS não afere diretamente a glicemia e sim fornece um sinal proporcional às variações dos níveis de glicose no fluido intersticial do tecido subcutâneo, sendo este, teoricamente, semelhante às variações da glicose sanguínea. Todavia existe um tempo de equilíbrio entre a glicose sanguínea e a glicose intersticial, internacionalmente designado como *sensor lag time*, estimado entre 7 e 15 minutos, que pode ser considerado um dos fatores determinantes para inacurácia do método, e presença de leituras não pareadas entre as glicemias capilar e intersticial (BOYNE *et al.*, 2003).

Os fabricantes do sistema do CGMS (Minimed Solutions) recomendam pelo menos 9 leituras pareadas em 72 horas, para que o exame seja validado e represente confiabilidade nos seus resultados. Além disso, o que atesta a acurácia do CGMS é o coeficiente de correlação entre as leituras pareadas de glicose capilar

e da glicose intersticial realizadas pelo CGMS, considerado ótimo, se superior a  $r=0,79$  (Manual do fabricante do sistema CGMS-Minimed Solutions). No presente estudo observamos que nos 55 pacientes que realizaram o monitoramento por 72 horas, foram obtidas as médias de  $11,6 \pm 2,9$  leituras pareadas, com coeficiente de correlação médio de Pearson  $r = 0,86 \pm 0,14$ , o que confirmou a acurácia do método.

Um outro importante parâmetro de precisão é representado pela diferença absoluta em porcentagem entre as glicemias do sensor de glicose e as glicemias capilares (MAD). Esse parâmetro é considerado ideal se inferior a 28% quando a diferença entre as glicemias capilares mínima e máxima, for maior ou igual a 100mg/dl, ou se inferior a 18% quando a diferença for menor que 100 mg/dl (Manual do fabricante do sistema CGMS-Minimed Solutions). Em nosso estudo, obtivemos  $MAD = 12,5\% \pm 7,5\%$ , e a diferença entre as glicemias capilares mínima e máxima maior que 100mg/dl na maioria dos pacientes.

Em nosso trabalho, observamos que os pacientes do tipo 1 apresentaram-se 11,7% do período com glicoses inferiores a 70 mg/dl, enquanto que no tipo 2 esse achado foi constatado em 5,1% dos casos. Tais dados poderiam sugerir uma importante contribuição do CGMS na detecção de hipoglicemias nesses pacientes. Todavia, um estudo utilizando microdiálise (MONSOD *et al.*, 2002) que mede diretamente os níveis de glicose no interstício, demonstrou que a relação entre a glicose sangüínea e a intersticial não é constante durante a hipoglicemia, o que reforça as evidências para que se leve em consideração o tempo de equilíbrio da glicose para a interpretação adequada dos resultados.

O enfoque atual no controle glicêmico objetiva não somente evitar a ocorrência das complicações agudas e complicações vasculares associadas à hiperglicemia, mas também minimizar a ocorrência de hipoglicemias e seus riscos, é

importante analisar com cautela a utilidade desse método na detecção de hipoglicemias. Em nossos pacientes a grande maioria dos episódios de hipoglicemia foi assintomática e de duração prolongada. Vários autores já relataram a baixa acurácia do CGMS em detectar níveis baixos de glicose, sendo a duração e a intensidade dos episódios de hipoglicemia superestimados (MELKI *et al.*, 2006; MONSOD *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2005).

O método de monitoramento contínuo utilizado nesse estudo não permite a visualização e correção imediatas das excursões glicêmicas. Em 2006 foi introduzido nos Estados Unidos, uma nova tecnologia que permite a monitorização contínua da glicose em tempo real, denominado rt-CGM. Os benefícios potenciais dessa técnica baseiam-se na adequada decisão da dose de insulina a ser utilizada e na prevenção das hipoglicemias, além de melhora na hemoglobina glicada. Todavia, alguns autores têm sugerido que os episódios de hipoglicemia sejam subestimados pelo monitor em tempo real, pois ao ser considerado o *lag time* de 10-15 minutos entre o equilíbrio da glicose sanguínea e a intersticial, o uso das insulinas de ação rápida ou análogos de insulina poderia ser inadequado (GARG *et al.*, 2006; WEINSTEIN *et al.*, 2007).

O sistema de monitoramento contínuo da glicose consiste em importante ferramenta na detecção de variações da glicose em diversas situações fisiológicas ou patológicas, podendo trazer benefícios quanto ao comportamento e aderência do paciente diabético ao tratamento e representa importante elo para o futuro desenvolvimento de um monitor híbrido, com capacidade de detecção das variações no metabolismo da glicose e a bomba de infusão de insulina.

Apesar das limitações do método de monitoramento contínuo da glicose, a maioria dos autores concordam que esse método é de grande utilidade na

---

investigação e no manejo de pacientes diabéticos, principalmente por fornecer gráficos das variações glicêmicas ao longo do dia, ilustrando para o próprio paciente suas oscilações glicêmicas, contribuindo assim para melhor adesão ao tratamento.

**CONCLUSÃO**

Em resumo, o Sistema de Monitoramento Contínuo da Glicose (CGMS) permitiu, com mecanismo pouco invasivo, a análise do comportamento glicêmico rigoroso ao longo das 24 horas e representou importante ferramenta na avaliação de discrepâncias entre hemoglobina glicada e glicemias capilares, instabilidade glicêmica e avaliação após mudança de esquema terapêutico e hipoglicemia, sendo de grande utilidade para o tratamento intensivo do diabetes mellitus.

O CGMS permitiu também a identificação de períodos de excursões glicêmicas, tais como os efeitos Somogi e Alvorescer, antes não diagnosticados pela utilização de automonitorização domiciliar. O CGMS permitiu o reconhecimento de hipoglicemias assintomáticas predominantes nos pacientes diabéticos do tipo 1.

A interpretação dos dados do CGMS deve considerar o tempo de equilíbrio entre a glicose sangüínea e glicose intersticial, uma vez que o CGMS não fornece dados exatos dos níveis de glicemia em dado momento particular, devendo ser usado para a análise de variações na glicemia. Dessa forma, a detecção de hipoglicemia noturna por esse método, em pacientes diabéticos bem controlados, deve ser analisada com cuidado, devido ao baixo índice de correlação entre as medidas do sensor e do glicosímetro digital nessa situação.

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CONSENSUS STATEMENT IN GLUCOSE CONTROL. *Endocrine Practice* 2002;(suppl 1):S5-S11.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994;17(1):81-86.
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Artery Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1551-1559
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:21-24.
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:(suppl 1)S21-S24.
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S1-156.
7. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl 1).
8. Austin, GE; Wheaton, R; Nanes, MS; Rubin, J.; Mullins, RE. Usefulness of fructosamine for monitoring outpatients with Diabetes. *American Journal of Medical Sciences* 1999;318(5):316-323.

9. Babaoglu K, Sukru H, Arslanoglu I, Isguven P, Bas F, Ercan O, Darendeliev F, Bundak R, Saka N, Gunoz H, Neyzi O. Evaluation of Glucose Intolerance in Adolescents Relative to Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2006, 19:1319-1326.
10. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes*. 2003 Nov;52(11):2790-2794.
11. Buse, JB; Polonsky, KS; Burant, CF. Disorders of Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology* 10 th. Edition 2003;1427-1480.
12. Castro, SH; Castro-Faria-Neto, HC; Clemente, ELS; Gomes, MR. Avaliação da Suscetibilidade do LDL de Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 1 à Oxidação *in vitro* e Sua Relação Com o Controle Glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2004;48(4):513-517.
13. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Preventive-care practices among persons with Diabetes—United States, 1995 and 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51(43):965-969.

14. Costa, ACF. Testes Funcionais e Terapêutica Ambulatorial em Endocrinologia, 2000. Editora Atheneu, 1:3-4
15. Costa, ACF; Rossi, A; Garcia, NB; Moreira, AC; Foss, MC. Análise dos critérios diagnósticos dos distúrbios do metabolismo de glicose e variáveis associadas à resistência insulínica. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2003; 39:125-130.
16. Davidson, J. Strategies for Improving Glycemic Control: Effective Use of Glucose Monitoring. *The American Journal of Medicine* 2005; 188(9A), 27S-32S.
17. DeFronzo, RA; Ferrannini, E. INSULIN RESISTANCE. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
18. Di Carli, MF; Hachamovitch, R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with Diabetes? *Journal American College Cardiology* 2005;45:50-53.
19. Eisenbart, GS; Polonsky, KS; Buse, JB. Type 1 Diabetes Mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology* 10 th Edition 2003:1489-1500.
20. Franco, LJ; Milech, A; Neto, AP; Braga, CDC; Malerbi, D; Campos, GP; Almeida, L; Schmidt, MI; Albuquerque, RH. Estudo Multicêntrico sobre a

- prevalência de Diabetes Mellitus no Brasil. Informe Epidemiológico do SUS 1992;1:47-73.
21. Garg, S; Zisser, H; Schwartz, S. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44-50.
  22. Geloneze, B, Tambascia, M. Avaliação laboratorial e diagnóstica da resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2006 50 (2):1523-1527.
  23. Gough, DA; Armour, JC; Baker, DA. Advances and prospects in glucose assay technology. *Diabetologia* 1997;40(Suppl 2):S102-S107.
  24. Gross, TM; Mastrotaro, JJ. Efficacy and Reliability of the Continuous Glucose Monitoring system. *Diabetes Thecnology and Therapeutics* 2000;2(1):19-25.
  25. Gross, JL; Silveiro, SP; Camargo, JL; Reichelt, AJ; Azevedo, MJ. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2002;46(1):16-26.
  26. GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA – A1c. A Importância da Hemoglobina Glicada (A1c) para a Avaliação do Controle Glicêmico em Pacientes com Diabetes Mellitus:

- Aspectos Clínicos e Laboratoriais. 2004. Disponível on line em:  
<http://www.sbpc.org.br/profissional/noticia.diverso.php?tp=3>.
27. Grundy, SM; Cleeman, JI; Merz, CM; Brewer, HB; Clark, LT; Pasternak, RC; Smith, LC. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-239.
28. IV DIRETRIZ SOBRE DISLIPIDEMIAS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Sposito et al., Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, epub abril de 2007
29. Kannel, WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *Journal Gender Specific Medicine* 2002;5:27-37.
30. Kendall, DM; Bergenstal, RM. Comprehensive Management of Patients with Type 2 Diabetes: Establishing Priorities of Care. *The American Journal of Managed Care* 2001;7:327-343.
31. Klonoff, DC. Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2005; 28:1231-1239.

32. Laakso, M. Dyslipidemia, Morbidity, and Mortality in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 1997;11(2):137-141.
33. Lawrence, J; Robinson, A. Screening for Diabetes in general practice. *Preventive Cardiololgy* 2003;6(2):78-84.
34. Maia, FFR; Araujo, LR. Acurácia, Efeitos na Terapia Insulínica e controle Glicêmico e Complicações do Sistema de Monitorização Contínua da Glicose em Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo I. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2005;49(4):563-568.
35. Malerbi, DA; Franco, LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992; 15:1509-1516.
36. Mathews, DR; Hosker, JP; Rudenski, AS; Naylor, BA; Treacher, DF; Turner, RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
37. Mcneill, AM; Rosamond, WD; Girman, CJ; Golden, SH; Schmidt, MI; East, HE. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in

- the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390.
38. Melki, V; Ayon, F; Fernandez, M; Hanaire-Broutin, H. Value and limitations of the Continuous Glucose Monitoring System in the management of type 1 Diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2006;32:123-129.
39. Mieres, JH; Shaw, LJ; Hendel, RC; Miller, DD; Bonow, RO; Berman, DS. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease — the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *Journal Nuclear Cardiology* 2003;10:95-101.
40. Monsod, TP; Flanagan, DE; Rife, F; Saenz, R; Caprio, S; Sherwin, RS; Tamborlane, WV. Do Sensor Glucose Levels Accurately Predict Plasma Glucose Concentrations During Hypoglycemia and Hyperinsulinemia. *Diabetes Care* 2002;25(5):889-893.
41. O'connor, PJ; Gregg, E; Rush, WA; Cherney, LM; Stiffman, MN; Engelgau, M M. Diabetes: How Are We Diagnosing and Initially Managing It? *Annals of Famamily Medicine* 2006;4:15-22.
42. Oliveira, CHMC; Berger, K; Souza, SCAL; Marui, S; Khawali, C; Hauache, OM; Vieira, JGH; Maciel, RMB; Reis, AF. Monitorização Contínua de Glicose:

- Análise Crítica Baseada em Experiência ao Longo de Um Ano. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2005;49(6):983-990.
43. Pan, WH; Cedres, LB; Liu, K; Dyer, A; Schoenberger, JA; Shekelle, RB. Relationship of clinical Diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. American Journal Epidemiology 1986;123:504-516
44. Picon, PX; Zanatta, CM; Gerchman, F; Zelmanovitz, T; Gross, JL; Canani, LH. Análise dos Critérios de Definição da Síndrome Metabólica em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2006;50(2):264-270.
45. REPORT OF EXPERT COMITEE ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS. Diabetes Care 1997;20:1183-1197.
46. Sachedina, N; Pickup, JC. Performance assessment of the Medtronic-Minimed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. Diabetes Metabolism. 2003;20:1012-1015.
47. Sacks, DB; Bruns, DE; Goldstein, DE; Maclaren, NK; Mcdonald, JM; Parrot, M. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clinical Chemistry 2002; 48:436-472.

48. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro Sobre Diabetes – 2002 – Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito no Tipo 2. Disponível em: [http://www.diabetes.org.br/Diabetes/info\\_medicos/consenso/Consenso\\_atual\\_2002.pdf](http://www.diabetes.org.br/Diabetes/info_medicos/consenso/Consenso_atual_2002.pdf).
49. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento número 1. Automonitorização Glicêmica e Monitorização Contínua da Glicose: Indicações e Recomendações para a Disponibilização pelos Serviços de Atenção ao Portador de Diabetes. Revista Brasileira de Medicina 2006, Supl. Especial número 1.
50. Solnica, B; Naskalski, JW; Sieradzki, J. Analytical performance of glucometers used for routine glucose self-monitoring of diabetic patients. Clinica Chimica Acta 2003;331(1–2):29-35.
51. Sonksen, PH; Judd, SL; Lowy, C. Home monitoring of blood-glucose: Method for improving diabetic control. Lancet 1978;1(8067):729-732.
52. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES (POSITION STATEMENT) – AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Care 2005;28(suppl 1):S4-36.
53. STANDART FOR MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. Diabetes Care 2002;25(suppl 1):S33-S49.

54. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes mellitus. *New England Journal Medicine* 1993;329(14):977-986.
55. THE DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK STUDY GROUP. Eight-Point Glucose Testing *Versus* the Continuous Glucose Monitoring System in Evaluation of Glycemic Control in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90(6):3387-3391.
56. THIRD REPORT OF THE EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF THE HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS-Adult Treatment Panel III-NIH 013670, maio 2001
57. Torquato, MTCG; Montenegro, RM; Viana, LAL; Souza, RAHG; Lanna, CM; Lucas, JBC; Bidurin, C; Foss, MC. Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Population Aged 30-69 Years in Iberia Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Medical Journal* 2003;121:224-230.
58. Updike, SJ; Shults, MC; Gilligan, BJ; Rhodes, RK. A subcutaneous glucose sensor with improved longevity, dynamic range, and stability of calibration. *Diabetes Care* 2000;23(2):208-214.

59. Weinstein, RI; Schwartz, SI; Brazg, RI. Accuracy of the 5 day FreeStyle Navigator (R) Continuous Glucose Monitoring System; a comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* e-pub, march, 2007
60. Wild, S; Roglik, G; Green, A; Sicree, R; King, H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–1053.
61. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes mellitus: Report of a WHO study group. *World Health Organization Technical Report Series* 1985;727:1-113
62. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
63. Zierler, K. Whole body glucose metabolism. *American Journal of Physiology* 1999;276:E409-E426.
64. Zimmet, P; Alberti KG. Global and Societal Implications of the Diabetical Epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.

**ANEXOS**

**ANEXO 1****FICHA DE AVALIAÇÃO**

## IDENTIFICAÇÃO

NOME.....

REGISTRO.....

IDADE..... SEXO.....

PROFISSÃO.....

ENDEREÇO.....

BAIRRO..... CIDADE.....

ESTADO.....

**PRINCIPAIS SINTOMAS/SINAIS**

Data de Diagnóstico do Diabetes ( / / ) -----

-----

Medicações Atuais-----

**AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA**Data                    .../.../...    .../.../...    .../.../...    .../.../...

...../...../.....

Glicemia

Frutosamina

HbA1C

Colesterol Total

Colesterol LDL

Colesterol HDL

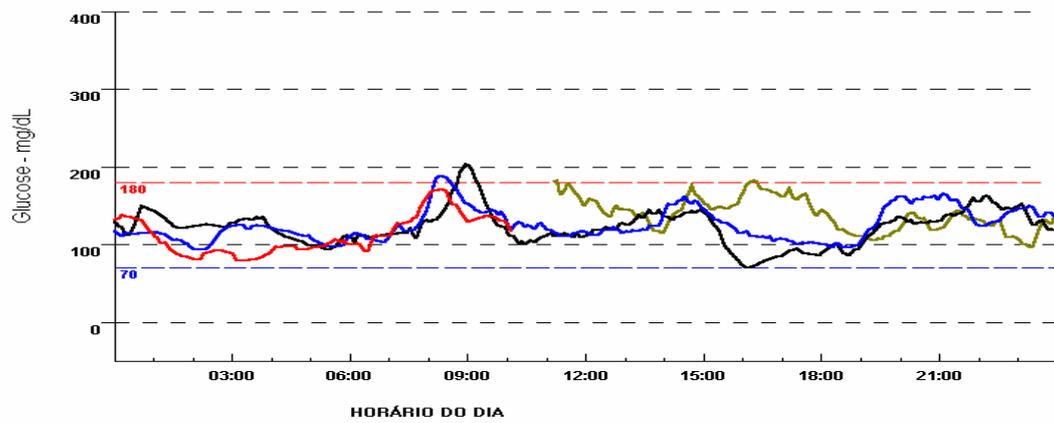
Triglicerídeos

Insulina basal

**ANEXO 2**

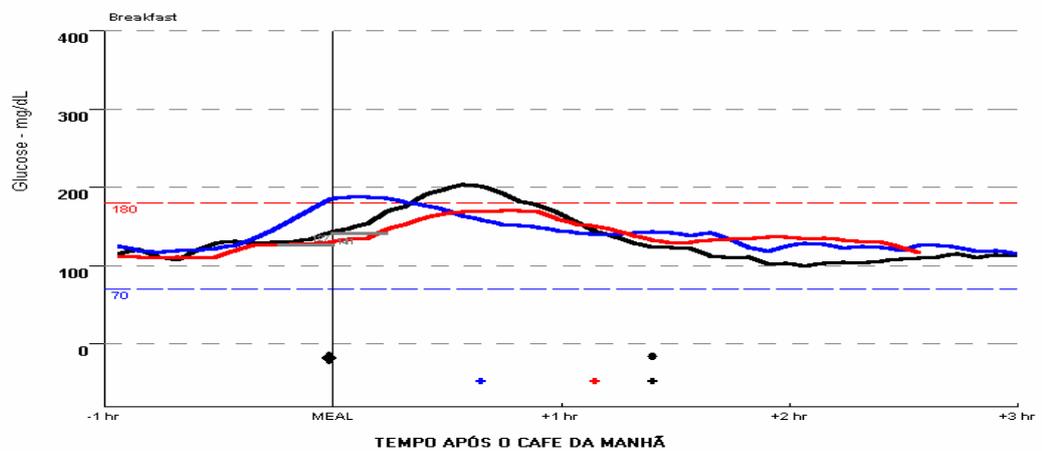
**GRAFICOS DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE**

**Paciente 1**



**GRÁFICO 1:** Padrões e Tendências

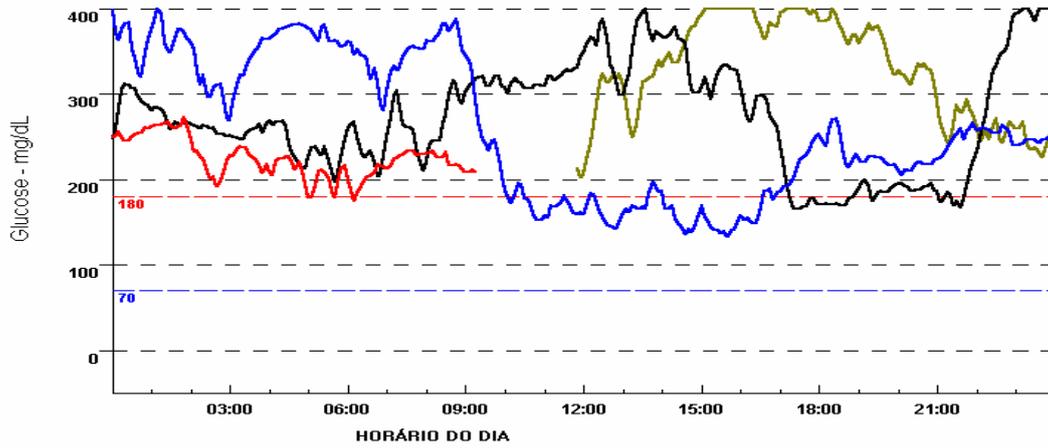
Este gráfico representa as variações da glicose intersticial em um período total de monitorização contínua de 72 horas. Total de medidas realizadas no período: 852 medidas da glicose intersticial. Glicose média ao longo do período: 125 (70-204 mg/dl)



**GRÁFICO 2:** Variações da Glicose de Acordo com o Café da Manhã

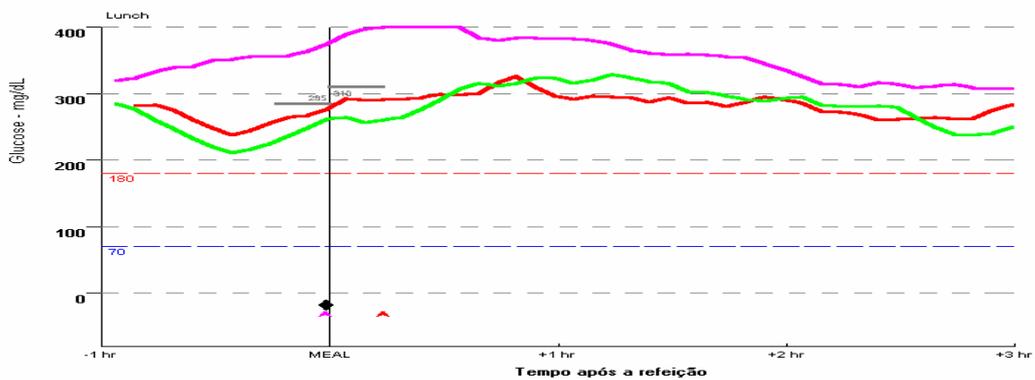
Este gráfico representa as variações da glicemia intersticial antes do café da manhã e após 1 2 e 3 horas do mesmo.

Paciente 2



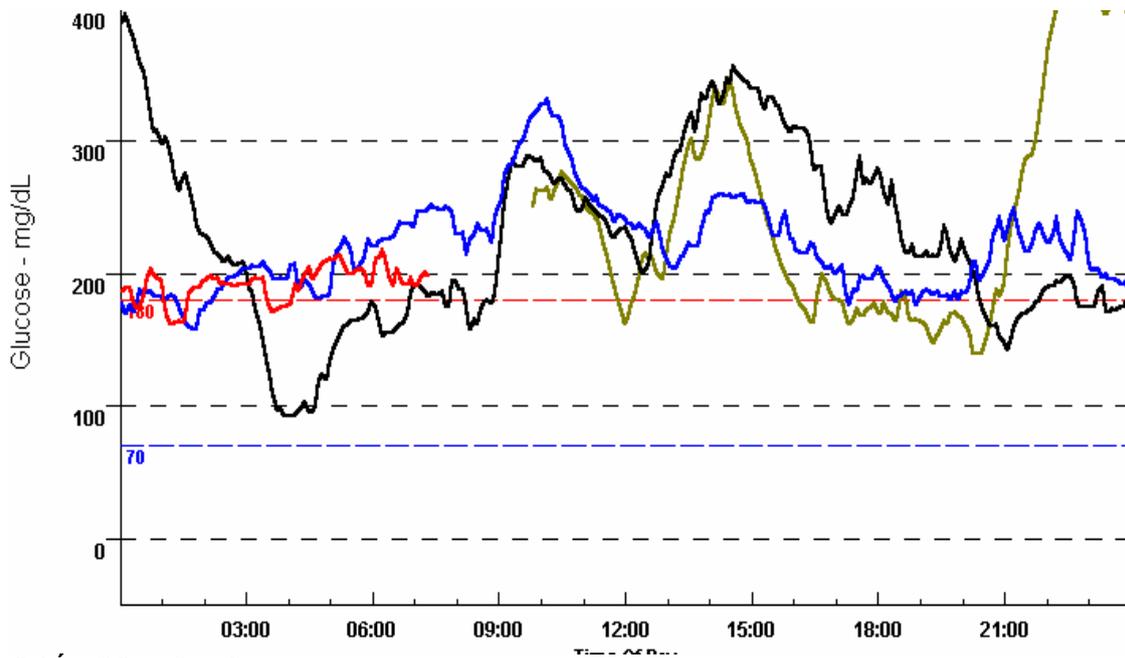
**GRÁFICO 3:** Padrões e Tendências

Este gráfico representa as variações da glicose intersticial em um período total de monitorização contínua de 72 horas. Total de medidas realizadas no período: 834 medidas da glicose intersticial. Glicose média ao longo do período: 272 (133-400 mg/dl)

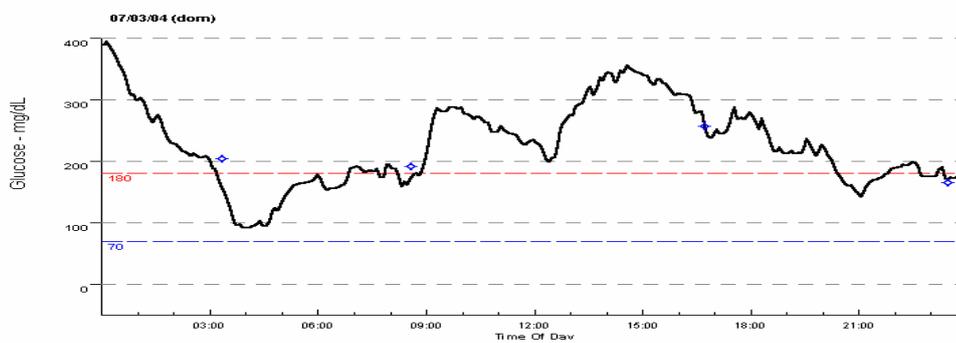


**GRÁFICO 4:** Variações da Glicose de Acordo com o Almoço

Este gráfico representa as variações da glicemia intersticial antes e após 1, 2 e 3 horas após o almoço

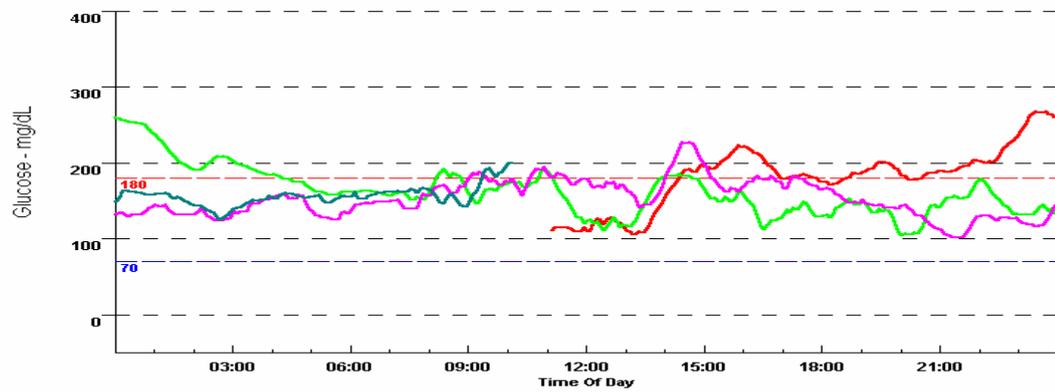
**Paciente 3****GRÁFICO 5:** Padrões e Tendências

Este gráfico representa as variações da glicose intersticial em um período total de monitorização contínua de 72 horas. Total de medidas realizadas no período: 835 medidas da glicose intersticial. Glicose média ao longo do período: 225 (92-400 mg/dl)

**GRÁFICO 6:** Variações da Glicose em um dia de monitoramento

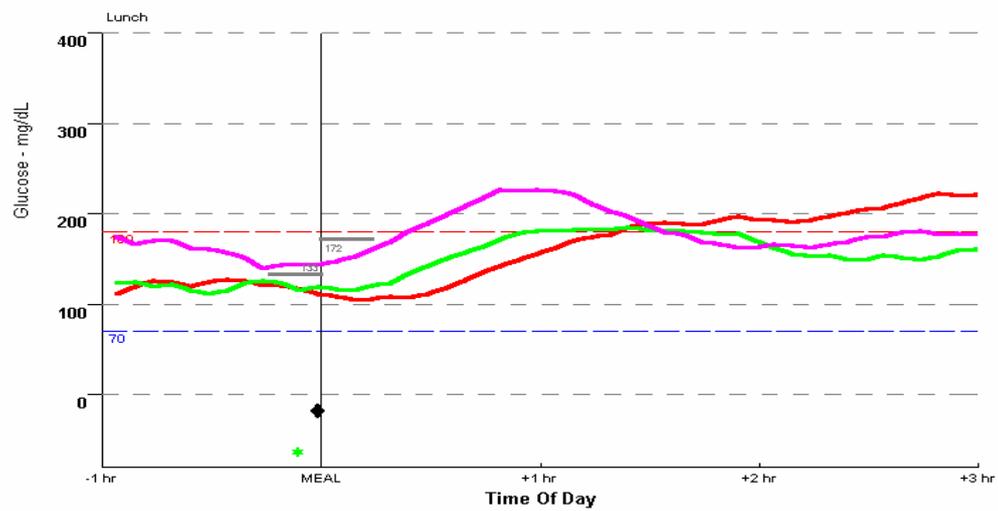
Este gráfico representa as variações da glicemia intersticial, evidenciando o impacto das refeições sobre os níveis de glicose.

Paciente 4



**GRÁFICO 7:** Padrões e Tendências

Este gráfico representa as variações da glicose intersticial em um período total de monitorização contínua de 72 horas. Total de medidas realizadas no período: 852 medidas da glicose intersticial. Glicose média ao longo do período: 211 (101-267 mg/dl)



**GRÁFICO 8:** Variações da Glicose de Acordo com o Almoço

Este gráfico representa as variações da glicemia intersticial antes e após 1, 2 e 3 horas após o almoço