



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO
DIABETES

PROTOCOLO DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS*

ARIEL REGINA SILVA DA SILVA

BELÉM - PARÁ
2022

ARIEL REGINA SILVA DA SILVA

PROTOCOLO DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de mestre em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Carolina Contente Braga de Souza.

BELÉM - PARÁ
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

- S586p Silva, Ariel Regina Silva da.
Protocolo de Classificação e Diagnóstico do Diabetes Mellitus / Ariel Regina Silva da Silva. — 2022.
xvi, 164 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof^a. Dra. Ana Carolina Contente Braga de Souza
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2022.
1. Diabetes mellitus . 2. Classificação do diabetes. 3. Diagnóstico do diabetes . 4. Protocolo. I. Título.

CDD 616.462

ARIEL REGINA SILVA DA SILVA

PROTOCOLO DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de mestre.

Belém (PA), 02 de maio de 2022.

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Ana Carolina Contente Braga de Souza
Universidade Federal do Pará
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Karem Miléo Felício
Universidade Federal do Pará
Membro

Prof.^a Dr.^a Lilian de Souza d'Albuquerque Silva
Universidade Federal do Pará
Membro

Prof.^a Dr.^a Natércia Neves Marques de Queiroz
Universidade Federal do Pará
Membro suplente

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe Regina e ao meu pai Augusto, por todo amor, carinho e apoio que me dão. É graças ao esforço de vocês que hoje posso concluir mais essa etapa.

À minha irmã Adriele e ao meu namorado Geanderson, por todo apoio e incentivo desde o processo seletivo até a conclusão deste trabalho.

Às amigas da pesquisa clínica, Melissa e Emilly por proporcionarem momentos de descontração e me incentivarem a concluir este projeto.

Aos alunos Fernando Chagas, Raissa Pereira e Sabinaluz Silva que contribuíram imensamente para a finalização deste trabalho

À minha orientadora Dr^a Ana Carolina Contente, por ter sido tão compreensiva, por me auxiliar em todas as etapas de construção deste trabalho e pela dedicação ao ensino.

“O que vale da vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”

Cora Carolina

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i>
Anti-GAD	<i>Anti-Glutamic Acid Decarboxylase 65</i>
ATP	Adenosina trifosfato
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAD	Cetoacidose diabética
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DCVs	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DMG	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
DMN	Diabetes <i>Mellitus</i> Neonatal
DPP IV	<i>Dipeptidil peptidase tipo IV</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GABA	Ácido gama-amino-butírico

GADA	Descarboxilase do ácido glutâmico
GCK	Glucoquinase
GIP	<i>Glucose-dependent insulintropic polypeptide</i>
GJ	Glicemia de jejum
GJA	Glicemia de jejum alterada
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GLT	<i>Glucose loading test</i>
GOD	Glicose-oxidase
HAPO	<i>Hiperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada fração A1C
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HNF	<i>Hepatocyte nuclear factor</i>
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IA2/IA-2B	Anticorpos antitirosina- fosfatases
IAA	Anticorpo anti-insulina
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>

ICA	Anticorpo anti-ilhotas
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISGLT-2	Inibidores do co-transportador sódio glicose tipo 2
LADA	<i>Latent autoimmune diabetes of adult</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NaF	Fluoreto de Sódio
NAPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
RI	Resistência à insulina
RIE	Radioimunoensaio
RR	<i>Rapid review</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCIELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
TDI	Tolerância diminuída à glicose

TOTG Teste oral de tolerância à glicose

UFPA Universidade Federal do Pará

Znt8A *Zinc Transporter 8 Autoantibody*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Método da glicose-oxidase para mensuração da glicemia

FIGURA 2: Método da hexoquinase para mensuração da glicemia

FIGURA 3: Estágios de DM1 imunomediado com ênfase na falência das células β

FIGURA 4: Modelo do Octeto Ominoso reunindo os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do Diabetes Mellitus tipo 2

FIGURA 5: Patogênese do DMG

FIGURA 6: Fluxograma de RR para produção de protocolo

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Classificação etiológica do Diabetes Mellitus

QUADRO 2: Recomendações da ADA para rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos

QUADRO 3: Estágios de DM1 imunomediado

QUADRO 4: Principais HLA e suas funções

QUADRO 5: Fatores envolvidos na patogênese do DM1

QUADRO 6: Medicamentos associados a distúrbios da glicose

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Critérios diagnósticos de Diabetes *Mellitus* com utilização de glicemia

TABELA 2: Critérios diagnósticos laboratoriais de pré-diabetes

TABELA 3: Prevalência de autoanticorpos no DM1 segundo a faixa etária

TABELA 4: Classificação e critérios de diagnóstico de hiperglicemia na gestação

TABELA 5: Rastreio e diagnóstico de DMG (IADPSG)

TABELA 6: Rastreio e diagnóstico de DMG (ADA)

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) é caracterizado como um distúrbio metabólico de múltipla etiologia que resulta em hiperglicemia persistente devido à falha na ação e/ou secreção da insulina. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês American Diabetes Association) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), classifica-se o DM segundo a etiologia, em quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM (causados por etiologias diversas) e DM gestacional. Para diagnosticar o DM e seus tipos, é necessário associar os dados clínicos (história clínica, antecedentes pessoais e familiares, sinais, sintomas, exame físico) aos resultados de testes laboratoriais: glicemia de jejum, hemoglobina glicada fração A1C (HbA1C), teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e/ou dosagem de anticorpos específicos (anti insulina, anti-GAD, anti ilhota, etc), dentre outros. O presente trabalho teve como objetivo produzir um protocolo para clínicos e especialistas, sobre classificação e diagnóstico do DM. A partir de uma revisão rápida de literatura, foram selecionadas publicações recentes e relevantes sobre o tema, em dois bancos de dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI/PUBMED) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Após a seleção destas e avaliação de critérios de inclusão e exclusão pré-determinados, por um painel de dois pesquisadores com expertise na área, foi elaborado um protocolo clínico com foco na classificação e diagnóstico do DM, apresentado por meio de textos didáticos, de fácil compreensão e com linguagem adequada aos profissionais de saúde. Elementos visuais como figuras, quadros e fluxogramas foram adicionados ao material para destacar as informações mais importantes sobre os principais tipos de DM, incluindo os mais específicos e/ou raros (LADA, MODY, diabetes mellitus neonatal, etc), a fim de auxiliar o profissional da saúde a realizar o diagnóstico precoce do DM e identificar a provável etiologia da doença. A redução no atraso do reconhecimento da doença e de causas pode implicar em mudanças na terapêutica e no prognóstico da condição, além de direcionar o aconselhamento familiar dos pacientes acometidos.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; classificação de diabetes; diagnóstico de diabetes; protocolo.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is characterized as a metabolic disorder of multiple etiology that results in persistent hyperglycemia due to failure in insulin action and/or secretion. According to the World Health Organization (WHO), the American Diabetes Association (ADA) and the Brazilian Society of Diabetes (SBD), DM is classified according to etiology into four clinical classes: type 1 DM (T1DM), type 2 DM (T2DM), other specific types of DM (caused by different etiologies) and gestational DM. To diagnose DM and its types, it is necessary to associate clinical data (clinical history, personal and family history, signs, symptoms, physical examination) with the results of laboratory tests: fasting glucose, glycated hemoglobin A1C, oral test glucose tolerance test (OGTT) and/or specific antibody dosage (anti insulin, anti-GAD, anti-islet, etc.), among others. The present work aimed to produce a protocol for clinicians and specialists on the classification and diagnosis of DM. Using a rapid review methodology, recent and relevant publications on the topic were selected in two databases: National Center for Biotechnology Information (NCBI/PUBMED) and Scientific Electronic Library Online (SCIELO). The selection was performed based on the evaluation of pre-determined inclusion and exclusion criteria, by a panel of two researchers with expertise in the area. The clinical protocol was elaborated focusing on the classification and diagnosis of DM, presented through didactic texts, easy to be understanding and in a language suitable for health professionals. Visual elements such as figures, charts and flowcharts were added to the material to highlight the most important information about the main types of DM, including the most specific and/or rare (LADA, MODY, neonatal diabetes mellitus, etc.), to assist the health professional to perform the early diagnosis of DM and identify the probable etiology of the disease. The reduction in the delay in recognizing the disease and causes may imply changes in the therapy and prognosis of the condition, in addition to directing family counseling for affected patients.

Keywords: diabetes mellitus; diabetes classification; diabetes diagnosis; protocol.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Classificação do Diabetes <i>Mellitus</i>	17
1.2 Critérios diagnósticos de Diabetes <i>Mellitus</i>	19
1.3 Principais aspectos técnicos de exames laboratoriais para diagnóstico do Diabetes <i>Mellitus</i>	21
1.4 Critérios diagnósticos de pré-diabetes	24
1.5 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1	26
1.5.1 Principais autoanticorpos envolvidos na autoimunidade no DM1	34
1.5.2 Insulina e peptídio C	36
1.6 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	36
1.6.1 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 em crianças e adolescentes	39
1.7 Defeitos monogênicos na função das células β pancreáticas	40
1.8 Defeitos genéticos na ação da insulina	41
1.9 Doenças do pâncreas exócrino	41
1.10 Associado a endocrinopatias	42
1.11 Secundário a drogas	42

1.12 Secundário a infecções	43
1.13 Formas incomuns de DM imunomediado	43
1.14 Outras síndromes genéticas associadas ao DM	44
1.15 Diabetes Mellitus Gestacional	44
2 OBJETIVOS	49
2.1 Objetivo Geral	49
2.2 Objetivos específicos	49
3 METODOLOGIA	50
5.1 Aspectos éticos	50
5.2 Tipo de estudo	50
5.3 Desenho de estudo	50
5.4 Produção do protocolo	51
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5 APLICABILIDADE CLÍNICA	86
6 CONCLUSÃO	87
7 REFERÊNCIAS	88

8 ANEXO A - PROJETO: CRIAÇÃO E VALIDAÇÃO DE PROTOCOLOS DE INTERVENÇÕES ASSOCIADAS PARA CONTROLE DO DIABETES MELLITUS	95
9 ANEXO B – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	111
10 ANEXO C – APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPQ	114
11 APÊNDICE A - PROTOCOLO PRELIMINAR DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE DIABETES <i>MELLITUS</i>	116

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é caracterizado como um distúrbio metabólico de múltipla etiologia que resulta em hiperglicemia persistente devido à falha na ação e/ou secreção da insulina (SBD, 2022). É considerado a principal doença do grupo de doenças crônicas não transmissíveis com grande impacto econômico nos países e seus sistemas de saúde (ADA, 2022).

De acordo com a estimativa mundial da Federação Internacional de Diabetes, em 2019, 351,7 milhões de pessoas economicamente ativas (com idade entre 20-64 anos) viviam com diabetes diagnosticado ou não diagnosticado. Espera-se que esse número aumente para 417,3 milhões em 2030 e para 486,1 em 2045. Em 2019, o Brasil encontrou-se no quinto lugar dentre os países com maior número de indivíduos (6,1 milhões) maiores de 65 anos portadores de DM (IDF, 2021).

Malta et al. (2019) realizaram um estudo de prevalência de DM na população brasileira nos anos de 2014-2015 e observaram aumento do número de casos quando múltiplos critérios de diagnóstico foram associados. Considerando apenas o critério de HbA1c $\geq 6,5\%$ recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a American Diabetes Association (ADA), a prevalência na população brasileira adulta foi de 6,6%. Quando este critério foi associado ao uso de medicamentos antidiabéticos houve aumento para 8,4% (MALTA et al., 2019). Quanto ao gênero, faixa etária (anos) e escolaridade, foi observado maior prevalência em mulheres (9,7%, IC95% 8,6 - 10,7), com 60 anos ou mais (20,57%, IC95% 18,22 - 22,96) e com menor nível de escolaridade (12,35%, IC95% 11,03 - 13,66) (MALTA et al., 2019).

1.1 Classificação do Diabetes *Mellitus*

A classificação atual do DM baseia-se na etiologia e não no tipo de tratamento, portanto, os termos "DM insulino dependente" e "DM insulino independente" devem ser eliminados dessa categoria classificatória (FRANCO, 2014). A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês *American Diabetes*

Association) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional (FRANCO, 2014). Os outros tipos específicos de diabetes são aqueles causados por etiologias diversas, tais como defeitos genéticos na função da célula beta, defeitos genéticos na ação insulínica, doenças do pâncreas exócrino e diabetes induzido por drogas ou químicos e secundários a doenças endócrinas, além de formas incomuns imunomediadas (ADA, 2022; BANDAY et al., 2020; KAULZKY-WILLER et al., 1997; SBD, 2022) (QUADRO 1).

Quadro 1 - Classificação etiológica do Diabetes *Mellitus*

Tipos

Diabetes *Mellitus* tipo 1

Imunomediado: inclui LADA, deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais;

Idiopático: deficiência de insulina de natureza idiopática.

Diabetes *Mellitus* tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina.

Diabetes *Mellitus* Gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio.

Outros tipos específicos:

- Defeitos monogênicos na função das células β pancreáticas
- Defeitos genéticos na ação da insulina
- Doenças do pâncreas exócrino
- Associado a endocrinopatias
- Secundário a drogas (quimicamente induzido)
- Secundário a infecções
- Formas incomuns de DM imunomediado
- Outras Síndromes genéticas associadas ao DM

DM: diabetes *mellitus*; LADA: *Latent autoimmune diabetes in adults*.

Fonte: adaptado de ADA, 2022; SBD 2022.

Há ainda duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são consideradas entidades clínicas, mas são referidas como fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCVs) (ADA, 2022; SBD, 2022).

As duas principais etiologias são o DM1 e o DM2, que respondem por 5-10% e 85-95 % dos casos, respectivamente e apresentam características específicas e sintomas clássicos, mas que nem sempre são conclusivos para estabelecer um diagnóstico (FRANCO, 2014). Os sintomas clássicos da doença – poliúria, polidipsia e polifagia – estão presentes em, praticamente, 100 % dos casos de DM1. Os pacientes com DM2 frequentemente são assintomáticos ou oligossintomáticos, sendo diagnosticados em exames de rotina. Em casos duvidosos, a confirmação do diagnóstico é auxiliada por meio de dosagem de autoanticorpos contra antígenos das células beta pancreáticas e da medida de peptídeo C (MONTENEGRO JÚNIOR et al., 2013). Além disso, cada tipo de DM requer um tratamento adequado, e por isso é necessário realizar o diagnóstico correto e precoce (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

1.2 Critérios diagnósticos de Diabetes *Mellitus*

O critério para o diagnóstico do DM foi modificado, em 1997, pela ADA e, posteriormente, aceito pela Organização Mundial de Saúde e pela Sociedade Brasileira de Diabetes. As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir de maneira eficaz as complicações micro e macrovasculares do DM (SBD, 2022).

Atualmente, são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia: (1) sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dL. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições; (2) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia; (3) glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL (ADA, 2022; SBD, 2022) (TABELA 1).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de Diabetes *Mellitus* com utilização de glicemia

Categoria	Jejum*	2h após 75g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100 mg/dl	< 140 mg/ dl	
Tolerância à glicose diminuída	>100 a < 126 mg/dl	≥ 140 a < 200 mg/dl	
Diabetes Mellitus	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/ dl com sintomas clássicos***

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

** Glicemia plasmática casual é aquela realizada qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição;

*** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Fonte: adaptado de SBD, 2022.

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) deve ser realizado com os cuidados preconizados pela OMS, com coleta laboratorial para diferenciação de glicemia de jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose. Tais critérios possuem nível A de evidência (ADA, 2022).

De acordo com a ADA (2022), a hemoglobina glicada (HbA1c) pode ser utilizada como critério diagnóstico para o DM, com o pressuposto de que avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e seus valores permanecem estáveis após a coleta. Indivíduos considerados diabéticos são aqueles com HbA1c ≥ 6,5 %, avaliada por meio do método HPLC (*high-performance liquid chromatography*), a ser confirmado em outra coleta, porém dispensável em caso de sintomas clássicos ou glicemia maior que 200 mg/dL (ADA, 2022).

Em geral, o diagnóstico do DM requer dois resultados anormais de um mesmo teste ou de testes diferentes. É recomendado que o segundo teste, que pode ser uma repetição do teste inicial ou um teste diferente, seja realizado sem demora. Por exemplo, se a HbA1c for 7,0% e no teste repetido 6,8%, o diagnóstico de diabetes será confirmado. Se dois testes diferentes (como HbA1c e glicemia de jejum) estiverem anormais quando analisados na mesma amostra ou em duas amostras diferentes, isso também confirma o diagnóstico. Por outro lado, se um paciente apresentar resultados discordantes em dois testes diferentes, o resultado do teste que estiver acima do ponto de corte do diagnóstico deve ser repetido, e

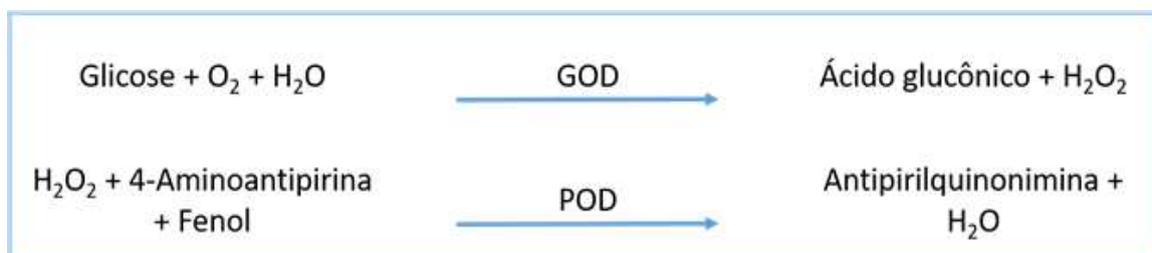
o diagnóstico deverá ser realizado com base no teste confirmado. Por exemplo, se um paciente atende ao critério de diabetes de HbA1C (dois resultados $\geq 6,5\%$, mas não de glicemia de jejum ($< 126 \text{ mg / dL}$), essa pessoa deve ser considerada como diabética (SBD, 2022; ADA, 2021).

1.3 Principais aspectos técnicos de exames laboratoriais para diagnóstico do Diabetes *Mellitus*

1.3.1 Glicemia de jejum

A glicemia de jejum pode ser mensurada através de dois métodos enzimáticos-colorimétricos: a glicose-oxidase e a hexoquinase. No primeiro método, a enzima glicose-oxidase (GOD) catalisa a oxidação da glicose em ácido glucônico e peróxido de hidrogênio, que por sua vez reage com outras duas substâncias (4-aminoantipirina e fenol) formando um complexo de cor vermelha, cujo absorbância é proporcional a concentração de glicose na amostra (DICKSON, 2019; NERTHIGAN, 2017; GOLDSTEIN, 2004) (FIGURA 1).

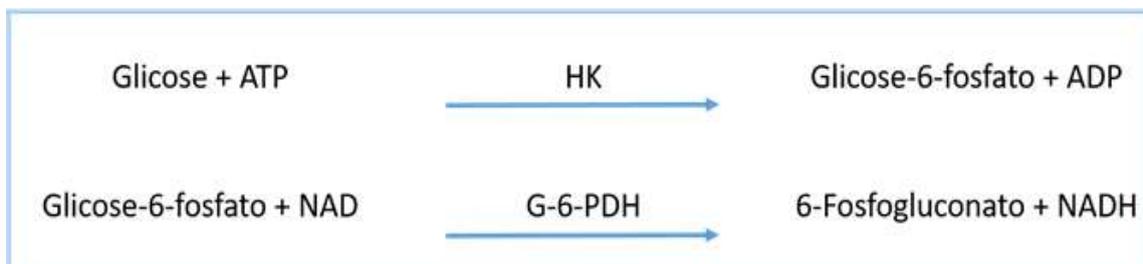
Figura 1 – Método da glicose-oxidase para mensuração da glicemia



Fonte: Adaptado de Goldstein, 2004.

No segundo método a glicose é fosforilada pela adenosina trifosfato (ATP) em glicose-6-fosfato, na presença da hexoquinase. A glicose-6-fosfato é oxidado, pela glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), formando a redução do NAD oxidado (nicotinamida adenina dinucleotídeo) a coenzima NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) que é diretamente proporcional à quantidade de glicose presente na amostra. A absorbância da NADH é medida como uma reação de ponto final a 340/410 nm (BULA GLICOSE HEXOQUINASE, 2015; JIA & ZHANG, 2010) (FIGURA 2).

Figura 2 – Método da hexoquinase para mensuração da glicemia



Fonte: Adaptado de Bula glicose hexoquinase, 2015.

O principal fator que influencia no resultado da glicemia são os erros pré-analíticos, ou seja, o processamento da amostra. Após realizada a coleta de sangue periférico, as hemácias presentes no tubo de coleta continuam a metabolizar a glicose. Para evitar que isso aconteça, algumas medidas devem ser adotadas. Deve-se centrifugar o mais rápido possível as amostras de soro com ou sem gel separador (tampa vermelha com listra amarela/tampa vermelha), para garantir a preservação e estabilidade dos analitos; dar preferência para tubos com inibidor de metabolização da glicose como o fluoreto de sódio (NaF), quando analisado apenas a glicose plasmática; controlar a temperatura; garantir jejum de no mínimo 8 horas (SBPC/ML, 2014; SACKS, 2011).

1.3.2 Teste oral de tolerância à glicose

Para realizar o TOTG, o indivíduo deve ser instruído a fazer suas refeições normalmente nos 3 dias que antecedem o teste. No dia do teste, deve-se comparecer em jejum para obter o valor de glicemia basal, coletado através de acesso intravenoso. Após esta coleta, o indivíduo recebe uma sobrecarga oral de 75g de glicose dissolvida em água (deve ser dosado pelo peso: 1,75g/kg do peso corporal). As dosagens posteriores, geralmente obedecem ao esquema de 60 e 120 minutos, formando ao final do teste uma curva dos valores. Resultados <140 mg/dL são considerados normais; resultados ≥ 140 mg/dL e < 200 mg/dL são considerados pré-diabetes; e resultados ≥ 200 mg/dL confirmam o diabetes (EYTH & SMITH, 2020; CHEN, 2018).

1.3.3 Hemoglobina glicada fração A1C

A hemoglobina glicada fração A1c (HbA1c) é atualmente preconizada para estabelecer o diagnóstico de DM. Este método é vantajoso por ser mais estável,

não depender de jejum e refletir os níveis glicêmicos dos últimos 3 ou 4 meses. Para evitar erros de diagnóstico, o teste deve ser realizado por HPLC (*High performance liquid chromatography*) ou, em português, CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência), método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e padronizado no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). O valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ já é suficiente para estabelecer o diabetes *mellitus* (HSIA, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022; DING, 2018).

A hemoglobina glicada é produzida através de um processo não enzimático, dentro dos eritrócitos. Por serem permeáveis à glicose, os valores de HbA1c são diretamente proporcionais à quantidade de glicose circulante no sangue (NETTO, 2009).

Os valores de HbA1c refletem uma média das concentrações de glicose durante os últimos 120 dias, portanto não é capaz de mensurar a variabilidade glicêmica que o indivíduo apresenta durante este mesmo período. Dessa forma, este método é indicado para diagnóstico, devendo-se ter bastante cautela ao interpretar os resultados isolados para controle glicêmico (DING, 2018; YAZDANPANA, 2017; PIMAZONI et al., 2009).

Fatores como raça/etnia podem interferir na análise da HbA1C. Estudos demonstraram que afro-americanos heterozigotos para a variante HbS, podem apresentar valores de hemoglobina cerca de 0,3% diminuídos, quando comparados com aqueles sem a característica. Além disso, quando comparados grupos de afro-americanos e branco não hispânicos, observa-se que o primeiro grupo pode apresentar níveis de HbA1C mais elevados em relação ao segundo, mesmo possuindo valores similares de glicemia de jejum e pós prandial (ADA, 2022).

Este método pode sofrer interferências quando o paciente apresenta algum tipo de hemoglobinopatia, porém não leva à invalidação dos resultados. Em condições que favorecem o aumento do *turnover* de eritrócitos como, anemia falciforme, deficiência de G6PD (glicose-6-fostato desidrogenase), perda ou transfusões sanguíneas recentes, gravidez (principalmente entre segundo e terceiro trimestre), terapia com eritropoetina, o uso da HbA1C para o diagnóstico de diabetes não é indicado. Nestes casos, deve-se utilizar as medições de glicemia plasmáticas de jejum. Também não se recomenda utilizar a dosagem de

HbA1C nas seguintes situações: anemia ferropriva, estados pós-parto, pessoas que vivem com HIV tratados com inibidores de protease e inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa (ADA, 2022; ÇETINKAYA et al., 2021; FAYYAZ, 2019; SUMITA, 2012; SACKS, 2011).

O processo de glicação de proteínas não se restringe apenas à ligação da glicose com a hemoglobina, estende-se a várias proteínas do organismo. A partir desse processo, são gerados os chamados produtos finais da glicação avançada (*Advanced Glycation End Products* = AGEs), os quais desempenham importante papel no aumento do risco das complicações crônicas do diabetes (FAYYAZ, 2019; SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018).

1.4 Critérios diagnósticos de pré-diabetes

O pré-diabetes é a condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM. Nesta situação a resistência à insulina já está presente e, na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis, ela evolui frequentemente para a doença clinicamente manifesta e associa-se a risco aumentado de doença cardiovascular e complicações. A maioria dos casos de pré-diabetes é assintomática e os critérios diagnósticos laboratoriais desta condição são encontrados na tabela 2. Vale ressaltar que a positividade de qualquer dos parâmetros abaixo confirma este diagnóstico.

Tabela 2 – Critérios diagnósticos laboratoriais de pré- diabetes

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	HbA1c (%)
Pré-diabetes	≥ 100 e < 126 mg/dL*	≥ 140 e < 200 mg/dL**	≥ 5, 7 e < 6, 5

* Categoria conhecida como glicemia de jejum alterada

** Categoria conhecida como intolerância à glicose.

Fonte: adaptado da SBD, 2022.

O pré-diabetes não deve ser visto como uma entidade clínica por si só, mas sim como um risco aumentado de diabetes e doenças cardiovasculares (DCV) (SBD, 2022). Os critérios para triagem de diabetes ou pré-diabetes em adultos assintomáticos são descritos no quadro 2.

Quadro 2 - Recomendações da ADA para rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos

Idade a partir de 35 anos

Adultos com sobrepeso ou obesidade (IMC > 25 kg/m² ou > 23 kg/m² em asiáticos americanos) que tenham um ou mais dos seguintes fatores de risco:

- História familiar de DM2 em parente de 1º grau
- Etnias de alto risco (ex. afrodescendentes, hispânicos, nativos americanos)
- História de doença cardiovascular
- Hipertensão (PA ≥ 140 / 90 mmHg ou em tratamento)
- Colesterol HDL < 35 mg/dl e/ ou triglicérides > 250 mg/ dl
- Síndrome dos ovários policísticos
- Sedentarismo
- Outras condições associadas a resistência à insulina (ex. acantose nigricans)

Pacientes com pré-diabetes*

História prévia de DMG

Pessoas que vivem com HIV**

Fonte: ADA, 2022.

ADA: *American Diabetes Association*; DM: *Diabetes Mellitus*; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; HDL: *high density lipoprotein*; DMG: *diabetes mellitus gestacional*; HIV: *human immunodeficiency virus*.

1.5 Diabetes *Mellitus* tipo 1

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, levando a uma progressiva deficiência desse hormônio. Apesar de sua fisiopatologia não ser totalmente elucidada, a associação da predisposição genética e fatores ambientais, principalmente infecções virais, desencadeiam esta resposta imune (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

O DM1 ocorre, principalmente, em crianças e jovens, mas pode surgir em qualquer idade. Juntamente com o aumento crescente da incidência, a idade de pico do diagnóstico mudou para faixas etárias mais jovens (ADA, 2022).

A incidência e a prevalência de DM1 variam muito entre as diferentes áreas geográficas, com maior incidência nos países escandinavos (Finlândia, Suécia e Noruega) e menor no Japão (NORRIS; JOHNSON; STENE, 2020). No Brasil, ocorre em 8 para cada 100.000 indivíduos com menos de 20 anos (SBD, 2019). Dados epidemiológicos sugerem que a incidência está aumentando globalmente em torno de 3 % por ano, sendo que em algumas regiões, esse aumento é maior em crianças com menos de cinco anos de idade (DIMEGLIO et al., 2018).

Do ponto de vista etiológico, o DM1 é subdividido em tipo imunomediado quando há destruição autoimune das células beta e tipo idiopático, caracterizado por outras formas de diabetes com deficiência grave de insulina, sem evidência de autoimunidade contra as células beta (ADA, 2022; FRANCO, 2014). O DM1 imunomediado, representa 5 a 10 % de todos os casos diagnosticados de diabetes. Predomina em crianças e adolescentes, mas pode surgir em qualquer idade. (DIMEGLIO et al, 2018). O DM1 idiopático representa 4 a 7 % dos pacientes com DM1 recém-diagnosticados e inclui casos de deficiência absoluta de insulina que não são imunomediados, nem estão associados ao HLA. Indivíduos que possuem esse tipo de diabetes cursam com cetoacidose episódica e apresentam diferentes graus de deficiência insulínica entre os episódios (MONTENEGRO JÚNIOR et al., 2013). A patogênese não é conhecida, porém foi referido por Molven et al. (2008), que mutações no gene da insulina podem ocasionalmente ser encontradas em crianças e jovens com DM1 idiopático.

A caracterização da fisiopatologia subjacente é desenvolvida com mais precisão no DM1 do que no DM2. A partir de estudos de familiares de primeiro

grau de pacientes com DM1 descobriu-se que a presença persistente de dois ou mais autoanticorpos de ilhotas é forte preditora de hiperglicemia e diabetes. A taxa de progressão para diabetes depende da idade da primeira detecção de autoanticorpos, do número de autoanticorpos, da especificidade e títulos destes (ADA, 2022; EIZIRIK, 2020; PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020).

As crianças que apresentam dois ou mais anticorpos, até o primeiro ano de vida, têm maior predisposição a desenvolver a doença, em geral, em torno dos 10 ou 15 anos de idade (ZIEGLER et al., 2013). Os principais autoanticorpos que podem ser mensurados são: anticorpo anti-ilhota (*islet cell antibody*, ICA), autoanticorpo anti-insulina (*insulin autoantibody*, IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosinafosfatase IA-2 e IA-2B (anti-IA2 e anti-IA-2B) e anticorpo antitransportador de zinco (anti-Znt8). A detecção desses anticorpos no organismo caracteriza o DM1 imunomediado. Quando não é identificado nenhum autoanticorpo, o DM é classificado como idiopático (TABELA 3) (SBD, 2022; BANDAY et al., 2020; PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020; LOTTENBERG, 2010).

Tabela 3 – Prevalência de autoanticorpos no DM1 segundo a faixa etária

Anticorpos	Idade		
	0-9 anos	10-19 anos	20-39 anos
Anti-ilhota (ICA)	86%	84%	60%
Anti-insulina (IAA)	78%	43%	29%
Anti glutamato descarboxilase (Anti-GAD)	64%	80%	78%
	<15 anos	20-40 anos	>40 anos
Anti tirosina fosfatase (IA2)	86%	45%	<30%

Fonte: SILVA, MORY, DAVINI, 2008; PIHOKER et al., 2005; ACHENBACH et al., 2005.

Três estágios distintos de DM1 imunomediado podem ser identificados e servir como estrutura para tomada de decisões e pesquisas futuras (ADA, 2022). O primeiro estágio é caracterizado pela presença de múltiplos autoanticorpos e valores normais de glicose; em adição a estes fatores, quando observado a

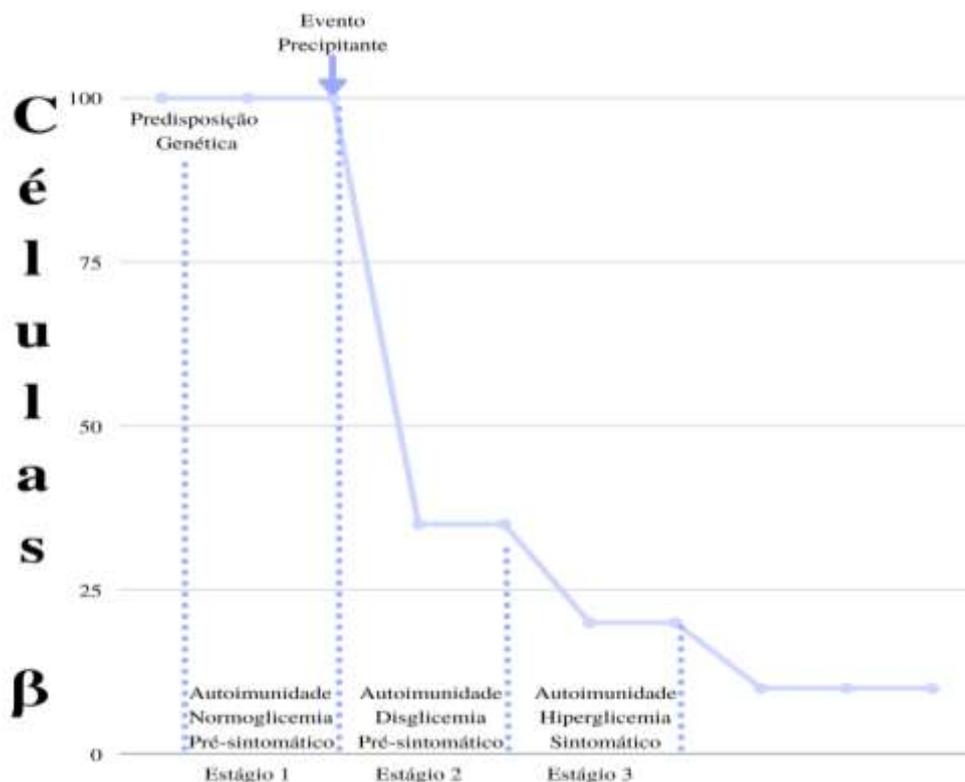
disglicemia, mas a ausência de sintomas clínicos identificamos o estágio 2; o último estágio nesta classificação, estágio 3, refere-se a doença sintomática (ADA, 2022; COUPER et al., 2018) (QUADRO 3 e FIGURA 3). Vale ressaltar que este sistema de estadiamento rotula indivíduos com múltiplos autoanticorpos de ilhotas como pacientes com uma doença apesar de uma tolerância normal à glicose e ausência de quaisquer sintomas, mas reconhecidamente com uma probabilidade muito alta de desenvolver DM1 (KNIP et al., 2017). Todavia o prazo para desenvolvimento da fase clínica (estágio 3) pode levar até 20 anos (VEHIK et al., 2016), e ocorre quando há pouca ou nenhuma secreção de insulina, manifestada por níveis indetectáveis de peptídeo-C no plasma (ADA, 2022; COUPER et al., 2018; ATKINSON et al., 2014).

Quadro 3 – Estágios de DM1 imunomediado

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Características	Autoimunidade Normoglicemia Pré-sintomático	Autoimunidade Disglicemia Pré-sintomático	Autoimunidade Hiperglicemia Sintomático
Critérios diagnósticos	Autoanticorpos (múltiplos)	Autoanticorpos (usualmente múltiplos)	Autoanticorpos (podem estar ausentes)
	Sem glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose	Disglicemia: glicemia de jejum alterada e/ ou intolerância à glicose	Critérios de Diabetes Mellitus

Fonte: adaptado de ADA, 2022.

FIGURA 3 - Estágios de DM1 imunmediado com ênfase na falência das células β



Fonte: adaptado de ADA, 2022

Debate-se se o diabetes autoimune que progride lentamente nos adultos deve ser denominado diabetes autoimune latente em adultos (LADA) ou deve ser denominado DM1. Contudo, a prioridade clínica é estar ciente de que a destruição lenta de células beta pancreáticas pode ocorrer em adultos, levando a uma longa duração da capacidade marginal de secreção de insulina (THOMAS et al., 2019). Para o propósito desta classificação, todas as formas de diabetes mediadas por destruição autoimune de células β estão incluídos na denominação diabetes tipo 1 (DM1). O uso do termo LADA é comum e aceitável na prática clínica, e tem o impacto prático de aumentar a conscientização de que existe uma população de adultos propensos a desenvolver evidente destruição autoimune de células β , sendo necessário iniciar precocemente a insulinização, antes da deterioração de controle da glicose ou desenvolvimento de cetoacidose diabética (CAD) (ADA, 2021; BUZETTI et al, 2020).

Tanto a suscetibilidade genética quanto fatores ambientais contribuem para o desenvolvimento do DM1 imunomediado. Os polimorfismos genéticos associados à doença são bastante conhecidos, enquanto os fatores ambientais ainda são mal definidos, a despeito de pesquisas intensivas (EIZIRIK, 2020; ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019).

Os principais fatores de risco genéticos estão localizados na região do *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II; entretanto, cerca de 60 loci não HLA reconhecidos também afetam a susceptibilidade à doença. O HLA está envolvido no processo imunológico de apresentação de antígenos, desta forma, é possível entender a importância desta região gênica em influenciar tanto a etiologia quanto à patogênese do DM1. O papel dos produtos do gene HLA e muitos loci não HLA doença-associados indicam a importância da resposta imune na fisiopatologia do DM1, assim como a presença de múltiplos autoanticorpos específicos de ilhotas nestes indivíduos (EIZIRIK, 2020; PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020; ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019).

Já é reconhecido que algumas combinações de alelos específicos do HLA classe II possuem forte relação com risco de desenvolvimento do DM1, podendo formar haplótipos risco-associados ou de proteção. As combinações de HLA-DRB1*04 com DQA1*03:01-DQB1*03:02 (conhecido como DR4-DQ8) e DRB1*03:01 com DQA1*05:01-DQB1*02:01 (conhecido como DR3-DQ2) aumentam o risco de desenvolver DM1, enquanto nas combinações de HLA DRB1*04 com DQA1*03-DQB1*03:01 este mesmo risco não é observado (QUADRO 4) (FROMMER, 2021; PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020).

Quadro 4 - Principais HLA e suas funções

Genes HLA	Haplótipos e alelos	Possível função
Haplótipos risco-associados HLA-DR e HLA-DQ	Haplótipos frequentemente vistos em pessoas de ascendência europeia: DRB1*04:01/2/4/5-DQA1*03-DQB1*0302; DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02; DRB1*04:05-DQA1*03 -DQB1*02	Apresentação eficiente de peptídeos indutores de autoimunidade (fase 1)

	<p>Haplótipos adicionais frequentemente vistos em pessoas de ascendência africana.</p> <p>DRB1*07-DQA1*03-DQB1*02; DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03:02</p> <p>Haplótipos frequentemente vistos em pessoas de ascendência asiática do Extremo Oriente.</p> <p>DRB1*04:05-DQA1*03-DQB1*04:01; DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03:03; DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03:02</p>	
Haplótipos de proteção HLA-DR e HLA-DQ	<p>Haplótipos frequentemente vistos em pessoas de ascendência europeia.</p> <p>DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06:02; DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06:01; DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05:03; DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03:03; DRB1*04:03-DQA1*03-DQB1*03:02</p> <p>Haplótipos adicionais frequentemente vistos em pessoas de ascendência africana.</p> <p>DRB1*03-DQA1*04:01-DQB1*04:02; DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*03:01</p> <p>Haplótipos frequentemente vistos em pessoas de ascendência asiática do Extremo Oriente.</p> <p>DRB1*04:10-DQA1*03-DQB1*04:02.</p>	Incapacidade de apresentar epítomos de antígenos críticos para células T auxiliares e competir pela ligação com haplótipos de risco (fase 1)
Haplótipo risco-associado HLA-DP	DPB1*03:01	Apresentação eficiente de peptídeos indutores de autoimunidade (fase 1)
Haplótipos de proteção HLA-DP	DPB1*04:02	Incapacidade de apresentar epítomos de antígenos críticos para células T auxiliares e competir pela ligação com haplótipos de risco (fase 1)

Alelos risco-associados de classe I	HLA-A*24; HLA-B*18; HLA-B*39:01; HLA-B*39:06	Apresentação eficiente de epítomos de antígenos críticos para células T CD8 + citotóxicas (fase 2)
-------------------------------------	--	--

As fases do processo da doença são definidas pelo desenvolvimento de autoanticorpos (fase 1) e progressão para diabetes *mellitus* tipo 1 após o desenvolvimento de autoanticorpos (fase 2).

HLA-DR: *Human Leucocyte Antigen* – DR; HLA-DQ: *Human Leucocyte Antigen* – DQ; HLA-DP: *Human Leucocyte Antigen* – DP.

Adaptado de: ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019.

Muitos estudos têm sugerido um papel de vários agentes microbianos e fatores nutricionais na fisiopatologia do DM1, contudo tais resultados são controversos (QUADRO 5) (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; KRISCHER, 2017; REWERS, LUDVIGSSON, 2016). Uma explicação importante para a dificuldade na identificação de fatores indutores da doença pode ser a heterogeneidade do DM1 na infância, a qual é refletida pelo achado de vários autoanticorpos específicos, geralmente autoanticorpos anti insulina (IAA) ou autoanticorpos de descarboxilase do ácido glutâmico (GADA) que iniciam a autoimunidade em diferentes picos de idade e estão associados a diferentes fatores de suscetibilidade genética. Levar esta heterogeneidade em consideração em pesquisas futuras pode ajudar na caracterização dos mecanismos da doença e no desenvolvimento de medidas preventivas (NORRIS, 2020; ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019).

Fatores ambientais possuem um papel fundamental na fisiopatologia do DM1. Estudos demonstraram que tanto fatores pré quanto pós-gestacional estão relacionados ao desenvolvimento do diabetes. Condições como maior idade no parto, obesidade materna e o parto cesário, estão associados a maior risco de diabetes tipo 1 na infância, assim como, o ganho de peso no primeiro ano de vida e o IMC no início da vida (NORRIS, 2020; MAGNUS, 2018; WAERNBAUM, 2019).

Quadro 5 - Fatores envolvidos na patogênese do DM1

Fatores	Dados da literatura
Dieta	<ul style="list-style-type: none"> • Papel não é totalmente compreendido; • Proteínas do leite de vaca propostas como desencadeadoras de resposta autoimune em hospedeiros com risco genético, levando à destruição das células β pancreáticas; • Possível efeito benéfico da suplementação de vitamina D contra algumas doenças autoimunes; • Suplementação de calcitriol poderia reduzir os níveis séricos de anticorpos e retardar a progressão da destruição de células β, nos estágios iniciais da doença.
Infecções virais	<ul style="list-style-type: none"> • Papel na patogênese é apoiado por dados sorológicos, epidemiológicos, e estudos histológicos; • Enterovírus os mais estudados (especial: coxsackie B); • Vírus da rubéola (achados controversos).
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • Parentes têm maior risco de desenvolver DM1 (cerca de 15 a 20 vezes); • Taxa de concordância para DM1 é, 25-50% em gêmeos e 6-7% em gêmeos e irmãos dizigóticos; • HLA desempenha um papel crítico na patogênese, representando um componente substancial do risco genético (cerca de 50%) – vide quadro HLA; • Principais genes não HLA envolvidos: <i>INS</i>, <i>PTPN22</i> e <i>IL2RA</i>.
Biomarcadores	<ul style="list-style-type: none"> • Vide quadro

DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; HLA: *Human Leucocyte Antigen*; *INS*: pré pro-insulina; *PTPN22*: proteína tirosina fosfatase; *IL2RA*: subunidade alfa do receptor de IL-2.

Fonte: adaptado de PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020.

1.5.1 Principais autoanticorpos envolvidos na autoimunidade no DM1

1.5.1.1 Anticorpos anti-ilhota

São preditores do DM1 e comumente positivos no diagnóstico da doença. Sua detecção é realizada por meio da técnica de imunofluorescência indireta. Nesta técnica, o soro do paciente é adicionado em uma lâmina que possui a superfície coberta de antígenos iguais aos presentes nas células pancreáticas. Os anticorpos presentes no soro formam um sítio de ligação entre antígeno-anticorpo, que posteriormente é marcado com o fluoróforo fluoresceína, para produzir uma marcação visível ao microscópio de fluorescência. A intensidade do brilho desta marcação é diretamente proporcional à quantidade de anticorpo presente na amostra do paciente (ODELL & COOK, 2014; SACKS, 2011).

1.5.1.2 Anticorpos anti-insulina

Em sujeitos recém diagnosticados com DM1, apresentam positividade em 50% dos casos. A dosagem deste anticorpo é realizada através de radioimunoensaio (RIE) que consiste em uma reação imunológica competitiva entre antígeno e anticorpo, realizada *in vitro*. Um fator que interfere no resultado deste ensaio é a idade, quanto menor a idade do sujeito, maior a quantidade de anticorpo detectado, da mesma forma quanto maior a idade, menor a dosagem (SACKS, 2011; FRANKE, 2005).

1.5.1.3 Anticorpo anti-GAD

É geralmente o segundo anticorpo a soroconverter, estando presente em cerca de 70% dos diagnósticos de DM1 e podendo permanecer detectável anos após. O GAD é uma enzima, presente no cérebro e pâncreas, que catalisa a formação do neurotransmissor inibitório ácido gama-amino-butírico (GABA), responsável por bloquear determinados sinais cerebrais e diminuir a atividade do sistema nervoso central. No pâncreas, o GABA produz efeito antidiabético, devido atuar nas células beta pancreáticas e no sistema imunológico, através da formação de citocinas anti-inflamatórias. Este anticorpo também é detectado pela técnica de radioimunoensaio (NAKAJIMA et al., 2018; MANTO, 2019; GEORGIEVA & PARTON, 2014; SACKS, 2011).

1.5.1.4 Anticorpo anti tirosina-fosfatase IA2 (anti-IA2) e IA-2B (anti-IA-2B)

É uma proteína intracelular amplamente expressa no corpo, que atua como regulador negativo na via de sinalização da insulina. Possui grande importância por regular a proliferação e apoptose das células beta pancreáticas (BELHIBA, 2020; FERNANDEZ-RUIZ, 2014). A dosagem deste anticorpo é realizada através de radioimunoensaio, utilizando IA2 humano recombinante marcado com isótopo 125 do iodo (CESARINI, 2003).

1.5.1.5 Anticorpo anti transportador de zinco (anti-Znt8)

É um membro da família de transportadores de íons. O pâncreas é um dos tecidos mais ricos em concentração de zinco, sendo esta substância essencial para a estabilização estrutural da insulina. O transporte de zinco do citoplasma para as vesículas de insulina é mediado pelo ZnT8. (BHATTY, 2020). O ZnT8 está presente em 60%-80% da população caucasóide recém diagnosticada com DM1 e é considerado um preditor para tal (YANG et al., 2010).

A detecção deste anticorpo é feita através da técnica de *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) indireto. Esta técnica consiste em uma reação imunoenzimática realizada em uma placa fixa. Na primeira etapa do teste, os antígenos purificados específicos para a pesquisa a ser realizada, ficam aderidos ao fundo dos poços da placa usada no teste (fase sólida). Posteriormente, o soro a ser analisado é adicionado aos poços, e caso a amostra seja positiva, os anticorpos específicos se ligam aos antígenos. A segunda etapa consiste na adição de um novo anticorpo, dirigido contra as imunoglobulinas humana, que está ligado à peroxidase (denominado conjugado). Em seguida é adicionado o substrato apropriado para a enzima, que produz uma reação colorida. Nos poços onde ocorre a reação antígeno-anticorpo é observado a presença de coloração, indicando positividade do teste, sendo a intensidade da cor diretamente proporcional a concentração de anticorpos na amostra (ELMAOĞULLARI, 2018; LOUNICI, 2018; AYDIN, 2015).

1.5.2 Insulina e peptídeo C

A pró-insulina é composta por três domínios: uma cadeia alfa carboxiterminal, uma cadeia beta aminoterminal e um peptídeo conector (peptídeo C). Durante o processo de sua formação, a pró-insulina passa pelo retículo endoplasmático onde é clivada formando duas estruturas: a insulina e o peptídeo C, que são secretados de maneira equimolar pelas células beta pancreáticas. Uma vez que a insulina e o peptídeo C são secretadas de forma equimolar, utiliza-se a dosagem de peptídeo C sérico para estimar a função residual das células beta e para diferenciar os tipos 1 e 2 do DM (GHORBANI & SHAFIEE-NICK, 2015).

Enquanto a insulina é metabolizada pelo fígado, 85% do peptídeo C é metabolizado pelo córtex renal e eliminado da corrente sanguínea. Portanto, a meia vida desses dois hormônios apresenta diferenças significantes: o peptídeo C apresenta cerca de 20 a 30 minutos de meia vida e a insulina de 3 a 5 minutos, ocasionando em uma concentração plasmática de peptídeo C de 3 a 6 vezes maior que a de insulina. Devido ser metabolizado via córtex renal, a concentração média de peptídeo C é maior em pacientes diabéticos com insuficiência renal, em comparação com aqueles com função renal normal. Portanto, em casos de insuficiência renal severa, a dosagem de peptídeo C sérico não é confiável para avaliar as células beta residuais (LANDREH & JÖRNVALL, 2020).

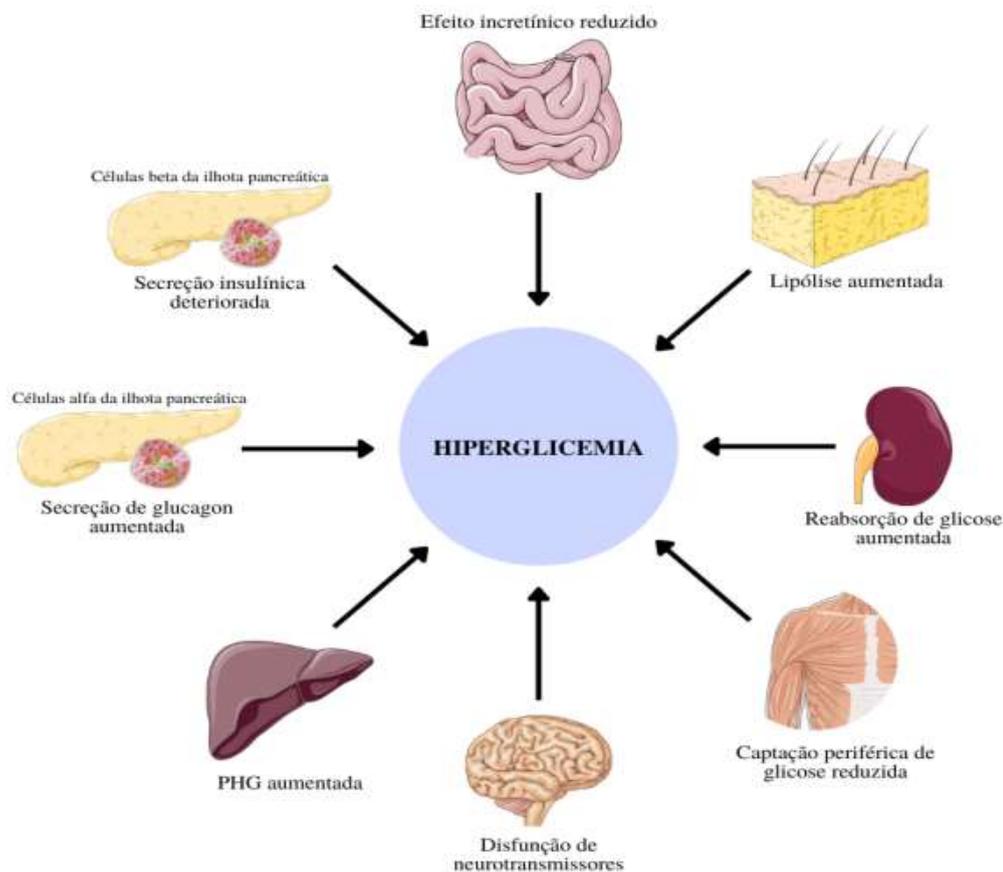
1.6 Diabetes *Mellitus* tipo 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), assim como o DM1, é caracterizado pela elevação das taxas glicêmicas no organismo, porém os mecanismos que levam a essa alteração são diferentes. Acomete principalmente adultos com idade superior a 45 anos, que possuam histórico familiar de diabetes, obesos, sedentários e que possuam comorbidades associadas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

Os principais mecanismos envolvidos na patogênese do diabetes *mellitus* tipo 2 são descritos pelo octeto ominoso, teoria proposta por DeFronzo 2009 (FIGURA 4). Esta teoria consiste em oito mecanismos fisiopatológicos que promovem o desenvolvimento da doença. O primeiro aspecto refere-se ao defeito na secreção de insulina pelas células β das ilhotas de langerhans, que pode ser

induzido por mecanismos como estresse dos retículos endoplasmáticos, disfunção mitocondrial e inflamação, que ocasionam, principalmente, a apoptose destas células. Em seguida, observa-se a diminuição da captação de glicose no tecido muscular, que ocorre devido defeito na sinalização da insulina nos tecidos musculares. O fígado aumenta a produção do glicogênio, que por sua vez aumenta a produção de glicose hepática, favorecendo a hiperglicemia. O metabolismo dos lipídios também é alterado, de forma que os ácidos graxos livres, devido excesso de gordura, mediam a resistência à insulina no fígado e no pâncreas. Ocorre uma diminuição na secreção de insulina e um aumento na secreção de glucagon, devido a deficiência de GLP-1 (deficiência das incretinas). Os níveis basais de glucagon encontram-se elevados, de forma que ocasiona elevação da glicemia plasmática. O sistema de reabsorção da glicose nos rins, mediado pelo cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) encontra-se desregulado, de forma que ocasiona a reabsorção desordenada da glicose. Por último, devido a disfunção de neurotransmissores, o indivíduo apresenta um baixo efeito inibitório do apetite, levando a ingestão excessiva de alimentos (HE et al., 2021; DEFRONZO, 2009).

FIGURA 4 - Modelo do Octeto Ominoso reunindo os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do Diabetes Mellitus tipo 2.



Fonte: DEFRONZO, 2009.

A insulina é produzida e secretada pelas células beta pancreáticas, quando há açúcares na corrente sanguínea. Após produzida, é liberada na circulação para atingir os tecidos periféricos para promover sua ação local. A resistência periférica à insulina ocorre quando a insulina produzida não promove uma ação satisfatória. Isso pode ocorrer devido a secreção de um produto anormal, ou pela insulina não conseguir atingir as células-alvo, ou por desempenhar uma ação anormal. Essa resistência pode ser encontrada tanto em indivíduos pré-diabéticos como em indivíduos com DM2 estabelecido (ZHENG, 2018; YAZICI & SEZER, 2017; LOTTENBERG, 2010).

O defeito relativo na secreção da insulina ocorre quando a célula beta não consegue secretar a quantidade necessária para a demanda do organismo, devido às alterações genéticas ou adquiridas destas células. A diminuição do volume de células beta em uma ilhota pancreática está relacionado com este defeito (HALL et al., 2019; SBD, 2022).

A síntese de glicose a partir de aminoácidos, lactato e glicerol é denominada gliconeogênese. O organismo extrai glicose da alimentação através da glicogenólise, que é, então, liberada para a corrente sanguínea. No DM2, a via da glicogenólise permanece normal, porém a gliconeogênese é ativada, aumentando a liberação de glicose na circulação (GALICIA-GARCIA et al., 2020; LOTTENBERG, 2010).

As incretinas são hormônios originados do trato gastrointestinal, que atuam na estimulação da secreção de insulina. São divididas em GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*) e GLP-1 (*glucacon-like peptide 1*), ambas degradadas pela enzima dipeptidil peptidase tipo IV (DPP IV). Nos indivíduos com DM2 as incretinas, principalmente o GLP-1 encontram-se com níveis circulantes reduzidos, o que favorece para a menor secreção da insulina após ingestão de alimentos, resultando na hiperglicemia pós-prandial (GALICIA-GARCIA et al., 2020; LOTTENBERG, 2010).

1.6.1 Diabetes Mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes

Embora tenha havido um tempo em que o termo “diabetes juvenil” era sinônimo de DM1, o quadro global de diabetes com início na juventude mudou significativamente nos últimos 30 anos. O DM2 na juventude ocorre quase universalmente em jovens com sobrepeso ou obesos, a maioria dos quais tem um forte histórico familiar de DM2 e/ou exposição intrauterina à diabetes gestacional. Vale ressaltar que a prevalência global de sobrepeso e obesidade na adolescência é alta, variando de 8% a 40%, dependendo do país, mas o DM2 de início na juventude ainda é considerado raro em comparação (PYLE; KELSEY, 2021).

A prevalência desta condição aumenta com a idade, triplicado da faixa etária de 10-14 anos para 15-18 anos. Embora as taxas em homens adultos e mulheres sejam semelhantes, meninas adolescentes, por razões que permanecem obscuras, têm prevalência 60% maior que os meninos (DABELEA et al., 2014).

A duração do diabetes e o controle glicêmico estão intimamente ligados ao desenvolvimento de complicações microvasculares no DM1 e DM2 de início no adulto. No entanto, evidências de complicações microvasculares e marcadores de

risco de complicações macrovasculares estão frequentemente presentes no momento do DM2 em crianças e adolescentes jovens (NADEAU et al., 2016).

1.7 Defeitos monogênicos na função das células β pancreáticas

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) é um tipo de diabetes *mellitus* hereditário, de base genética, resultante de mutações em genes envolvidos no desenvolvimento do pâncreas e das células β produtoras de insulina. Já foi descrito, até o momento, pelo menos 14 genes cujas mutações podem levar ao desenvolvimento de diferentes tipos de MODY, que apresentam estratégias terapêuticas distintas, além de diferentes riscos de futuras complicações micro e macrovasculares. Em geral, MODY é caracterizado pela herança autossômica dominante, na qual observa-se histórico familiar com ocorrência de diabetes em pessoas <30 anos em várias gerações; pela hiperglicemia precoce antes dos 25 anos de idade; e autoanticorpos negativos e peptídeo C detectável (>0,6 ng/mL) após cinco anos do diagnóstico de DM (SBD, 2022; BROOME et al., 2021; URBANOVÁ et al., 2020).

Os principais tipos de MODY descritos na literatura são: GCK-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3) e HNF4A-MODY (MODY1). A apresentação clínica do MODY- GCK compreende hiperglicemia leve persistente, geralmente assintomática, HbA1c relativamente baixa e não necessitam de terapia anti-hiperglicêmica, exceto durante a gravidez. Pacientes com MODY-HNF1A ou HNF4A apresentam distúrbio progressivo da glicorregulação durante a puberdade e idade adulta. Geralmente respondem bem a baixas doses de sulfoniluréias, que são consideradas terapia de primeira linha; em alguns casos, a insulina será necessária ao longo do tempo (ADA, 2022; VILLAR, 2021; BROOME et al., 2021; URBANOVÁ et al., 2020).

A pesquisa de mutações para pacientes com suspeita de MODY deve ser feita por via de painel de genes. O diagnóstico correto de MODY permite o tratamento individualizado, avaliação qualificada da progressão da doença e aconselhamento familiar (ADA, 2022).

O diabetes *mellitus* neonatal é caracterizado pela hiperglicemia persistente com início nos primeiros seis meses de vida e é resultante de defeitos monogênicos em gene associado à secreção de insulina pelas células β

pancreáticas. Para realizar o correto diagnóstico desta condição, é necessário descartar demais causas de hiperglicemia, como medicações, sepse e nutrição parenteral (SBD, 2022; LEMELMAN; LETOURNEAU; GREELEY, 2018).

As apresentações clínicas do diabetes neonatal estão diretamente relacionadas aos genes mutados, devido isso para realizar o diagnóstico é necessário a recomendação de testes genéticos. Geralmente é caracterizado por hiperglicemia grave, glicosúria, poliúria, polaciúria e desidratação, tendo grande predisposição a cetoacidose diabética. Pode ser dividido em dois tipos, o primeiro é chamado de diabetes neonatal transitório, que inicia algumas semanas após o nascimento e tende a desaparecer nos primeiros meses de vida, com grande chance de desenvolver diabetes na infância ou adolescência; o segundo é chamado de diabetes neonatal permanente, que inicia nos primeiros seis meses e permanece por toda a vida (SBD, 2022; NAYAK et al., 2021; YAHAYA; ANYEBE, 2020).

1.8 Defeitos genéticos na ação da insulina

Dentre os outros tipos específicos de diabetes, no tipo relacionado a defeitos genéticos na ação da insulina, destacam-se (SBD, 2022):

- Síndrome de resistência à insulina tipo A;
- Leprechaunismo;
- Síndrome de Rabson-Mendenhall;
- Diabetes lipoatrófico.

1.9 Doenças do pâncreas exócrino

Dentre os outros tipos específicos de diabetes, no tipo relacionado a doenças do pâncreas exócrino, destacam-se (SBD, 2022):

- Pancreatite;
- Trauma ou pancreatectomia;
- Neoplasia pancreática;
- Fibrose cística;
- Hemocromatose;
- Pancreatopatia fibrocalculosa.

1.10 Associado a endocrinopatias

Dentre os outros tipos específicos de diabetes, no tipo associados a endocrinopatias, destacam-se (SBD, 2022):

- Acromegalia;
- Síndrome de Cushing;
- Glucagonoma;
- Feocromocitoma;
- Hipertireoidismo;
- Somatostatina;
- Aldosteronoma.

1.11 Secundário a drogas

Diversos medicamentos podem interferir no metabolismo da glicose, seja diminuindo a secreção de insulina, aumentando a sua resistência periférica ou através de outros mecanismos (THOMAS; PHILIPSON, 2015). São citadas as seguintes substâncias (QUADRO 6) (ADA, 2022; SBD, 2022):

Quadro 6: Medicamentos associados a distúrbios da glicose

Drogas	Dados disponíveis na literatura
Pentamidina Vacor Pentamidina intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> ● Podem causar destruição permanentemente das células β pancreáticas.
Antipsicóticos atípicos Clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina (principais)	<ul style="list-style-type: none"> ● Ganho de peso, obesidade visceral e hiperglicemia, possivelmente por aumentarem apetite e reduzirem a saciedade; ● Ganho de peso também influenciado por inatividade física e sedação droga-induzida.
Glicocorticóides	<ul style="list-style-type: none"> ● Induzem RI, hiperglicemia e dispilidemia.

Diuréticos tiazídicos (doses > 25 mg/dia) Estatinas Ácido nicotínico	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismo desconhecido; • Aumento de risco com uso de estatinas; • Doses maiores em paciente com GJA.
Diazóxido	<ul style="list-style-type: none"> • Diminui secreção de insulina; • Utilizado no tratamento de hiperinsulinismo endógeno.
Interferon α	<ul style="list-style-type: none"> • Associado a DM com anticorpos contra células β.
Antiretrovirais (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores de protease podem inibir GLUT-4 resultando em RI e TDI; • Inibidores de transcriptase reversa podem levar a RI, lipodistrofia e disfunção mitocondrial.

GJA: glicemia de jejum alterada; TDI: tolerância diminuída a glicose; RI: resistência insulínica.
 Fonte: VILLAR, 2021; THOMAS; PHILIPSON, 2015.

1.12 Secundário a infecções

Dentre os outros tipos específicos de diabetes, nos tipos secundários a infecções, destacam-se (SBD, 2022):

- Rubéola congênita;
- Citomegalovírus.

1.13 Formas incomuns de imunomediado

Dentre os outros tipos específicos de diabetes, nas formas incomuns de imunomediado, destacam-se (SBD, 2022):

- Síndrome da pessoa rígida - *Stiff man*;
- Síndrome de resistência à insulina tipo B (por anticorpos anti receptor de insulina).

1.14 Outras síndromes genéticas associadas ao DM

Dentre os outros tipos específicos de diabetes, destacam-se as seguintes síndromes genéticas associadas ao DM (SBD, 2022):

- Síndrome de Down;
- Síndrome de Klinefelter;
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl;
- Síndrome de Turner;
- Síndrome de Wolfram;
- Síndrome de Prader Willi;
- Ataxia de Friedreich;
- Coreia de Huntington;
- Distrofia miotônica;
- Porfiria.

1.15 Diabetes Mellitus Gestacional

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é caracterizado pelo desenvolvimento de hiperglicemia crônica durante a gravidez. É classificado em diabetes diagnosticado na gestação (do inglês *overt diabetes*) ou diabetes *mellitus* gestacional (DMG). O diabetes *mellitus* diagnosticado na gestação é identificado na gestante sem diagnóstico prévio de DM, que apresenta níveis glicêmicos que preenchem os critérios de DM fora da gestação, enquanto o diabetes mellitus gestacional é caracterizado pela intolerância aos carboidratos, que se inicia durante a gestação, porém não preenche os critérios de diagnóstico de DM fora da gestação (TABELA 4) (SBD, 2022).

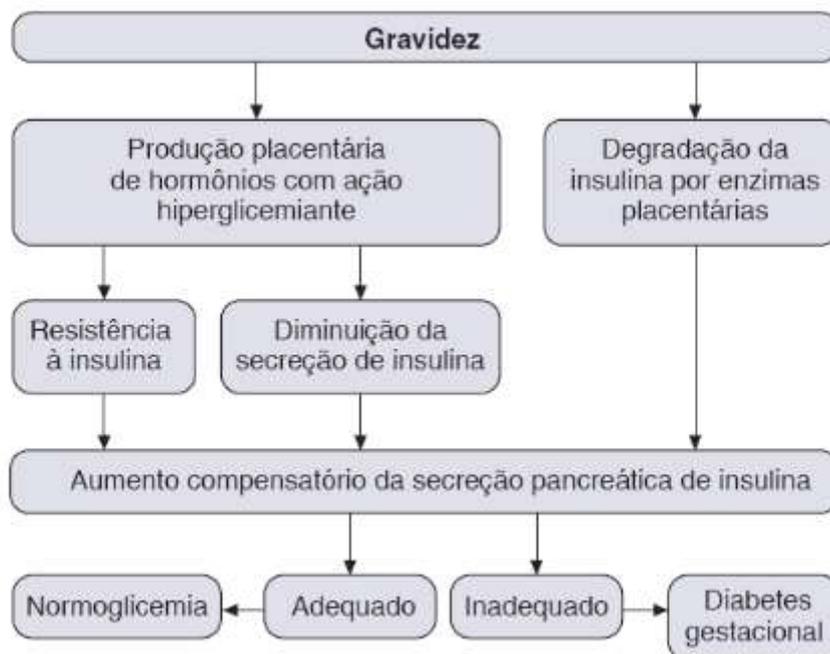
Tabela 4 - Classificação e critérios de diagnósticos de hiperglicemia na gestação

Hiperglicemia na gestação		
Diagnóstico de DM prévio a gestação	Sem diagnóstico de DM prévio a gestação	
Diabetes <i>mellitus</i> pré-gestacional	Diabetes <i>mellitus</i> diagnosticado na gestação (<i>overt diabetes</i>)	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
	Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dl ou HbA1C $\geq 6,5\%$ ou TOTG após a 24 ^a semana: Glicemia 2h ≥ 200 mg/dL	Glicemia de jejum: 92-125 mg/dl ou TOTG após a 24 ^a semana: Glicemia de jejum: 92-125 mg/dl ou Glicemia 1h ≥ 180 mg/dL ou Glicemia 2h $\geq 153-199$ mg/dL

DM: diabetes *mellitus*; HbA1C: hemoglobina glicada fração A1C; TOTG: teste oral de tolerância a glicose.

Fonte: SBD, 2022.

Fisiologicamente, durante a gravidez, o corpo passa por importantes mudanças para atender às novas demandas desta fase (FIGURA 5). O metabolismo sofre diversas adaptações, dentre elas destaca-se a sensibilidade à insulina, que varia de acordo com cada período da gestação. No início da gravidez, esta sensibilidade aumenta devido a necessidade de promover a captação de glicose das reservas adiposas visto à alta demanda energética desse período de crescimento. Porém, no decorrer das semanas, à medida que as taxas de hormônios locais e placentários aumentam (estrogênio, progesterona, cortisol, lactogênio placentário e hormônio de crescimento placentário), eles promovem um estado de resistência insulínica, resultando em uma glicemia plasmática ligeiramente elevada. Nas gestantes que apresentam diabetes *mellitus* diagnosticado na gestação e diabetes *mellitus* gestacional, observa-se maior resistência à insulina, quando comparado às gestantes saudáveis (SZMUILOWICZ, JOSEFSON, METZGER, 2019; PLOWS et al., 2018).

FIGURA 5: Patogênese do DMG

Fonte: VILLAR, et al., 2021.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de hiperglicemia durante a gestação são: idade materna avançada, sobrepeso e obesidade, histórico familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, presença de condições associadas a resistência à insulina (acantosis nigricans, obesidade central, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica, síndrome de ovários policísticos), ganho excessivo de peso na gravidez atual, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, histórico de abortos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia, DMG prévio e HbA1C $\geq 5,7\%$ no primeiro trimestre (SBD, 2022).

A gravidez provoca, normalmente, um estresse muito grande no organismo. Nos casos de DMG observa-se um aumento no risco de desenvolvimento de problemas de saúde materna e da criança, a curto e longo prazo. Aproximadamente 60% das mulheres com histórico de DMG desenvolvem DM2 ao longo da vida. Dentre os demais problemas de saúde, destacam-se maior ocorrência de infecções vaginais e do trato urinário, desenvolvimento de pré-eclâmpsia, aumento do risco de doenças cardiovasculares, parto prematuro e necessidade de parto cesárea (SBD, 2022; PLOWS et al., 2018).

Os bebês podem desenvolver complicações ainda na vida intrauterina, como malformações, prematuridade, desconforto respiratório, hipoglicemia neonatal, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia, além de macrossomia e resistência à insulina. Após o nascimento, o risco de hipoglicemia, decorrente à dependência da hiperglicemia materna (hiperinsulinemia fetal), pode contribuir para lesão cerebral quando não tratada da forma adequada. A longo prazo, observa-se que bebês nascidos de gestações com DMG têm risco aumentado de desenvolver obesidade, DM2, doenças cardiovasculares e doenças metabólicas associadas. Crianças nascidas de mães com DMG têm quase o dobro do risco de desenvolver obesidade infantil quando comparadas com mães não diabéticas (PLOWS et al., 2018; TAM et al., 2017).

No Brasil, desde 2017, as recomendações para rastreio e diagnóstico de DMG seguem o que foi preconizado pela IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) (TABELA 5). Os pontos de corte foram obtidos por meio de achados do estudo HAPO (Hiperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) (METZGER et al., 2008). Tal metodologia difere da ADA que recomenda as estratégias de rastreio e diagnóstico baseadas em uma ou duas etapas, descritas na tabela 6.

Tabela 5 - Rastreio e diagnóstico de DMG (IADPSG)

Mensurar GJ na primeira consulta pré-natal.

Se > 126 mg/ dl: DM prévio

Se > 92 < 126 mg/dl: DMG

Se < 92 mg/ dl: TOTG de 75 g entre a 24^a - 28^a semana de gestação

O diagnóstico de DMG é feito quando qualquer um dos seguintes valores de glicose plasmática é alcançado ou excedido no TOTG*

Jejum: 92 mg/dL (5,1 mmol/L)

1h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)

2h: 153 mg/dL (8,5 mmol/L)

* TOTG deve ser realizado em jejum de 8 h

DMG: Diabetes *mellitus* gestacional; GJ: glicemia de jejum; TOTG: teste oral de tolerância a glicose. Fonte: adaptado do consenso da IADPSG, 2010.

Tabela 6 - Rastreo e diagnóstico de DMG (ADA)**Estratégia de uma etapa**

Realizar o TOTG de 75 g, com medição da glicose plasmática em jejum, em 1 e 2 horas, entre a 24^a - 28^a semana de gestação em mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes.

O TOTG deve ser realizado pela manhã após jejum noturno de pelo menos 8 horas.

O diagnóstico de DMG é feito quando qualquer um dos seguintes valores de glicose plasmática é alcançado ou excedido:

Jejum: 92 mg/dL (5,1 mmol/L)

1h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)

2h: 153 mg/dL (8,5 mmol/L)

Estratégia de duas etapas

Etapa 1: realizar um GLT de 50 g (sem jejum), com medição de glicose plasmática em 1h entre a 24^a - 28^a semana de gestação em mulheres sem diagnóstico prévio de diabetes.

Se o nível de glicose plasmática medido 1h após a sobrecarga for \geq 130, 135 ou 140 mg/dL (7,2, 7,5 ou 7,8 mmol/L, respectivamente), prossiga para um TOTG de 100 g.

Etapa 2: Realizar TOTG 100 g em jejum com medição da glicose plasmática em jejum, em 1, 2 e 3 horas.

O diagnóstico de DMG é feito quando pelo menos dois dos quatro níveis de glicose no plasma a seguir (medidos em jejum e em 1, 2 e 3 h durante o TOTG) são atendidos ou excedidos (critérios de Carpenter-Coustan):

- Jejum: 95 mg/dL (5,3 mmol/L)

- 1 h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)

- 2 h: 155 mg/dL (8,6 mmol/L)

- 3 h: 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

Fonte: Adaptado de ADA, 2022.

ADA: *American Diabetes Association*; DMG: *Diabetes mellitus gestacional*; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; GLT: *glucose loading test*.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Produzir um protocolo para clínicos e especialistas sobre classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Criar textos explicativos e quadros contendo as informações mais importantes quanto aos principais tipos de diabetes, com linguagem objetiva e didática;
- Criar fluxograma de diagnóstico laboratorial do diabetes com exemplos para prática clínica;
- Criar quadros e fluxogramas sobre os principais tipos de diabetes em adultos jovens, a fim de facilitar diagnóstico etiológico;
- Criar quadro e fluxograma de rastreamento de LADA;
- Criar quadro e fluxograma sobre tipos raros de diabetes *mellitus* (exemplo: MODY, diabetes neonatal, mitocondrial e síndrome de Wolfram).

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo CNPq com mérito sob o CAAE de número 39536920.5.0000.0017, na chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 - PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS”, sob o título “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde” (Anexo 1) (BRASIL, 2020).

Esse projeto propõe elaborar e implementar vários protocolos, cada um com um tema específico, para otimização do controle do diabetes mellitus e de suas complicações.

O protocolo de classificação e diagnóstico de diabetes mellitus é parte de um projeto maior que visa facilitar o acesso à informação de forma mais rápida e eficiente aos profissionais de saúde.

3.2 TIPO DE ESTUDO:

Foi realizada uma revisão rápida de literatura (*rapid review -RR*) que consiste em um método de revisão que busca otimizar o tempo associado aos métodos de revisão tradicionais (sistemáticos), sem impactar na validade e acurácia dos resultados. Enquanto as revisões sistemáticas levam pelo menos um ano para serem elaboradas, as revisões rápidas podem ser realizadas em um período de 3 semanas a 6 meses (KALTENTHALER, 2016; GANANN, 2010). Os métodos de realização de revisões rápidas variam amplamente, e são bastante úteis para tópicos de pesquisa novas ou emergentes, atualizações de revisões anteriores e para avaliar o que já é conhecido sobre uma política ou prática usando alguns métodos de revisão sistemática (KHANGURA *et al.*, 2012).

3.3 DESENHO DO ESTUDO

Foi utilizado o método de revisão de literatura rápida para seleção de artigos nos seguintes bancos de dados: *National Center for Biotechnology Information* (NCBI/PUBMED) e *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO). Os termos

“DIABETES CLASSIFICATION”, “DIABETES DIAGNOSIS”, “”, “DIABETES IN YOUTH ALGORITHM”, “MODY ALGORITHM”; “NEONATAL DIABETES” ALGORITHM; “LADA ALGORITHM” e seus correlatos em português foram usados na pesquisa dos artigos.

Na área de filtros das ferramentas de busca foram selecionados os idiomas “inglês” e “português” e os tipos de estudos “estudo clínico”, “teste clínico”, “meta-análise”, “estudo multicêntrico”, “estudo observacional”, “teste randomizado controlado”, “revisão” e “revisão sistemática”.

Após a finalização da coleta de dados, os artigos encontrados foram revisados por um painel de dois pesquisadores com expertise na área, os quais avaliaram a qualidade das evidências e a viabilidade de sua aplicação à prática clínica do diagnóstico de diabetes *mellitus* no cenário brasileiro.

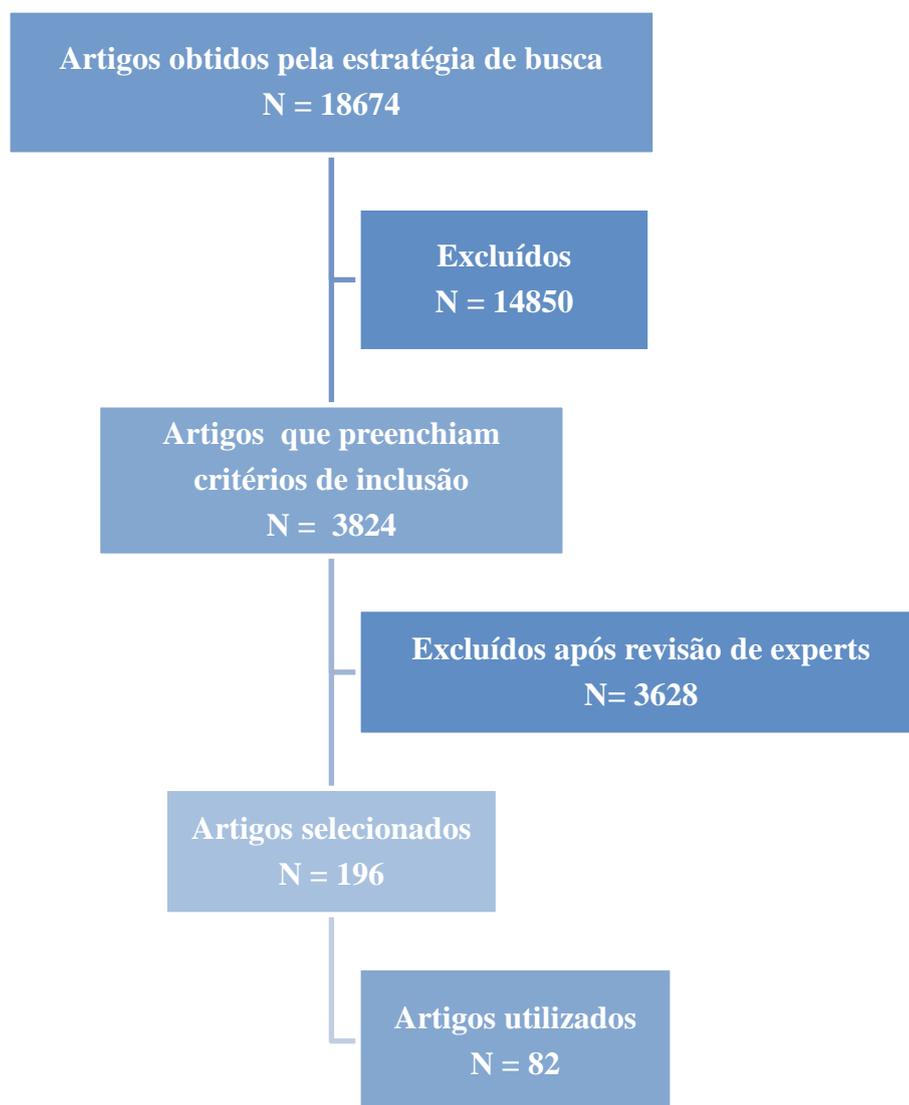
Foram excluídos artigos repetidos, relatos de caso, estudos experimentais em animais, cartas ao editor e estudos não disponíveis em inglês ou português. Foram selecionados estudos observacionais, estudos descritivos e revisões sistemáticas.

3.4 PRODUÇÃO DO PROTOCOLO

Após a seleção dos artigos e publicações relevantes, foi elaborado um protocolo clínico com foco na classificação e diagnóstico do diabetes *mellitus* (incluindo tipos específico e raros, por exemplo LADA, MODY e DMN). O protocolo foi produzido com textos didáticos, de fácil compreensão e com linguagem adequada aos profissionais de saúde.

Elementos visuais como figuras, quadros e fluxogramas foram elaborados para auxiliar na prática clínica dos profissionais que atendem na atenção primária e para especialistas. Os fluxogramas foram construídos com auxílio do *software* Microsoft Power Point 365[®] e CANVA[®]. As tabelas, textos e quadros foram elaboradas com auxílio do *software* Microsoft Word 365[®] e CANVA[®].

As etapas de seleção de referências para elaboração dos elementos do protocolo estão resumidas na FIGURA 6.

FIGURA 6 -Fluxograma de RR para produção de protocolo

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A elaboração deste protocolo visou a criação de um instrumento prático a ser utilizado no contexto da classificação e diagnóstico do DM. A partir de uma *rapid review*, os tópicos mais relevantes do assunto, como tipos de DM, com ênfase para as manifestações clínicas diferenciais entre esses, diagnóstico laboratorial de DM e pré-diabetes, triagem de DM em crianças, adolescentes e adultos assintomáticos, diabetes em adultos jovens, conduta inicial de investigação no DM neonatal, na suspeita de LADA e nas lipodistrofias, além de diagnóstico no DM gestacional, foram abordados com o objetivo de produzir orientações para profissionais da saúde que atuem em todos os níveis de assistência à saúde.

Foram criados 20 quadros, 4 figuras e 10 fluxogramas, além de vários textos explicativos coloridos, esses últimos contendo as informações de maior importância para o leitor, a fim de destacá-las. Tais ferramentas informativas foram distribuídas em 10 seções e idealizadas a partir da experiência dos autores e de 82 referências bibliográficas, como informado no método do presente trabalho.

A seção “**CLASSIFICAÇÃO DE DIABETES MELLITUS**” apresenta quadro colorido (QUADRO 1) com os tipos de DM, construído a partir da adaptação dos quadros da ADA e SBD, ambos de 2022. Nesta ferramenta optou-se por incluir o LADA na aba “Diabetes *Mellitus* tipo 1”, pois este subtipo de DM é considerado parte do espectro de diabetes autoimune, encapsulado pelo termo DM1, a despeito das características fenotípicas que o aproximam do DM2, conforme descrito por Battaglia et al. (2020) e Buzzetti et al. (2020).

QUADRO 1 - Classificação Etiológica do DM

Fonte: adaptado ADA 2022, SBD 2022

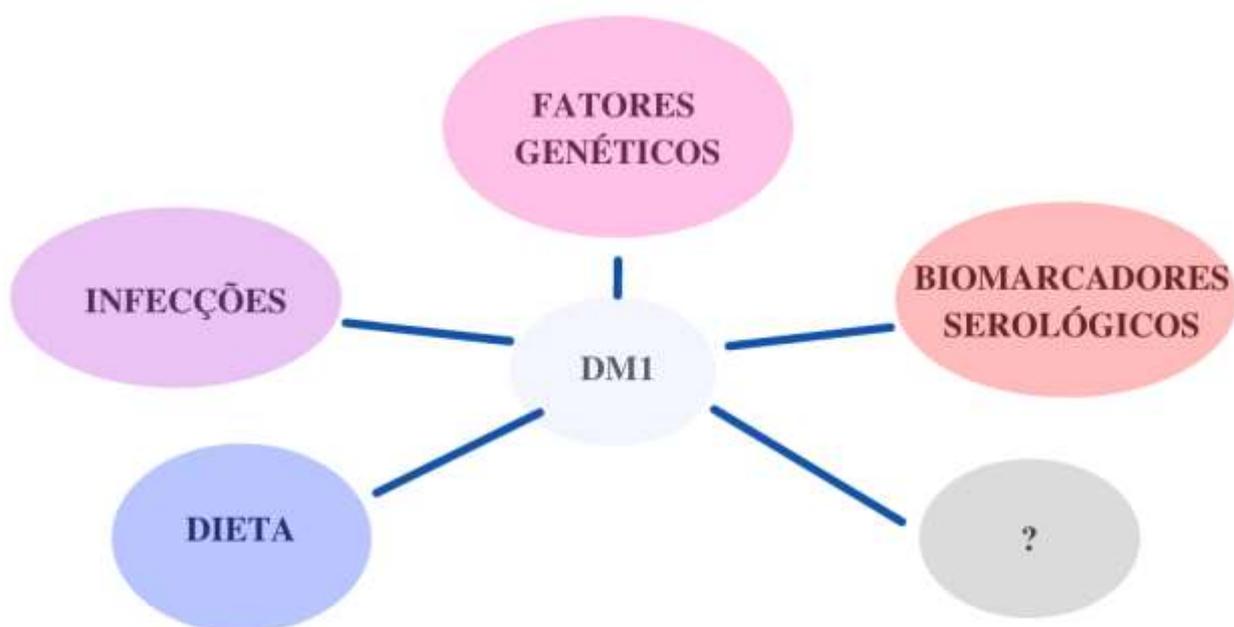
O tópico “**DIABETES MELLITUS TIPO 1**” foi subdividido em DM1 imunomediado, LADA, DM1 idiopático para fins didáticos. Optou-se por evitar terminologia DM1A e DM1B, seguindo as diretrizes mais recentes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2022) e da *American Diabetes Association* (ADA, 2022).

No subtópico “**DM1 IMUNOMEDIADO**”, é apresentado o quadro 2, no qual estão descritas as principais informações sobre os autoanticorpos contra células beta pancreáticas, idealizado a partir de 2 referências. Também são apresentados quadro e figura ilustrando os principais fatores envolvidos na patogênese da doença (FIGURA 1, QUADRO 3), além de figura que demonstra os estágios do DM1 imunomediado criada a partir de artigos de revisão de publicação recente (2020) e de *statements* da ADA (2022) (FIGURA 2).

QUADRO 2 - Principais autoanticorpos contra células β pancreáticas detectados no DM1

Anticorpo	Sigla	Comentário
Anti-ilhota	ICA	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 75% a 85% dos casos recém diagnosticados • Tende a desaparecer no decorrer da doença
Anti Tirosina Fosfatase	IA2	<ul style="list-style-type: none"> • Presente 78% dos casos recém diagnosticados • Tem substituído o ICA por ser mais específico (quando dosado em conjunto com anti-GAD)
Anti-insulina	IAA	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 40% a 70% dos pacientes recém diagnosticados • Maior positividade em indivíduos com idade < 5 anos • Após o início de insulino terapia (5 a 7 dias), a maior parte dos pacientes desenvolvem anticorpos contra a insulina exógena, podendo haver interferência no teste do anticorpo anti-insulina
Anti Glutamato Descarboxilase	ANTI-GAD	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em até 80% dos casos recém diagnosticados • Ainda detectado em 50% dos pacientes DM1 após dez anos do diagnóstico
Anti Transportador de Zinco	ANTI-ZNT8	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 80% dos casos recém diagnosticados • Associado ao aparecimento de diabetes de forma aguda (cetoacidose)
Anti-tetraspanin 7	ANTI-TSPAN7	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 35% dos casos • Valor diagnóstico no DM1 limitado • Ainda não disponível no Brasil

Fonte: adaptado de BELHIBA, 2020; MCLAUGHLIN et al, 2016.

FIGURA 1 - Fatores envolvidos na fisiopatologia do DM1

Fonte: PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020.

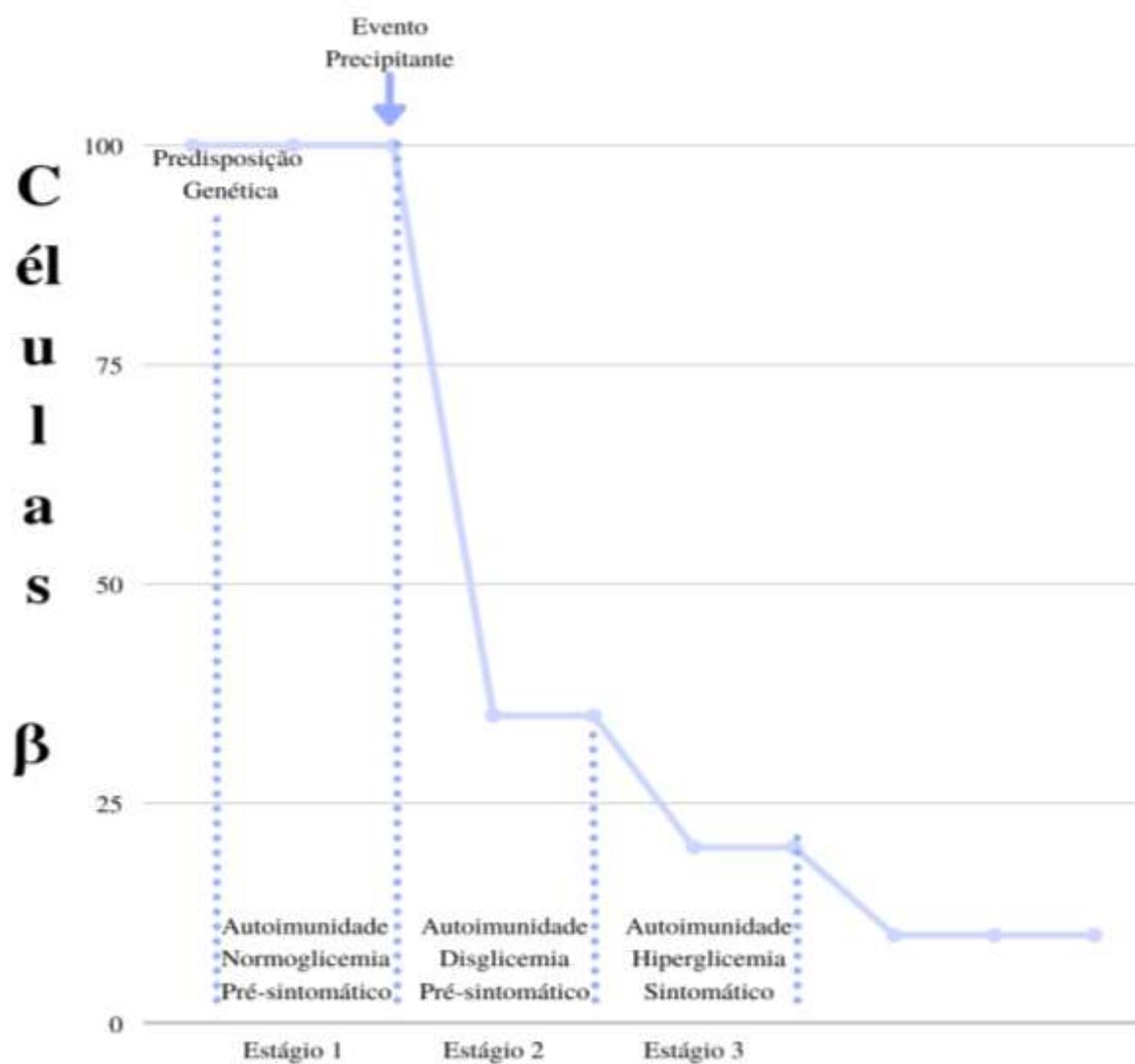
QUADRO 3 - Fatores envolvidos na patogênese do DM1

FATORES	DADOS DA LITERATURA
Dieta	<p>Papel não é totalmente compreendido.</p> <p>Proteínas do leite de vaca propostas como desencadeadoras de resposta autoimune em hospedeiros com risco genético, levando à destruição das células β pancreáticas.</p> <p>Possível efeito benéfico da suplementação de vitamina D contra algumas doenças autoimunes.</p> <p>Suplementação de calcitriol poderia reduzir os níveis séricos de anticorpos e retardar a progressão da destruição de células β, nos estágios iniciais da doença.</p>
Infecções virais	<p>Papel na patogênese é apoiado por dados sorológicos, epidemiológicos, e estudos histológicos.</p> <p>Enterovírus os mais estudados (especial: coxsackie B)</p> <p>Vírus da rubéola (achados controversos)</p>
Genética	<p>Parentes têm maior risco de desenvolver DM1 (cerca de 15 a 20 vezes).</p> <p>Taxa de concordância para DM1 é, 25-50% em gêmeos e 6-7% em gêmeos e irmãos dizigóticos.</p> <p>HLA desempenha um papel crítico na patogênese, representando um componente substancial do risco genético (cerca de 50%)</p> <p>Hálotipos de maior risco: DR4- DQ8 e DR3-DQ2</p> <p>Principais genes não HLA envolvidos: INS, PTPN22 e IL2RA</p>
Biomarcadores	Vide quadro 2

Fonte: adaptado de PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020.

DM1- diabetes mellitus tipo 1; HLA: - human leucocyte antigen

FIGURA 2 - Estágios de DM1 Imunomediado



Fonte: adaptado ADA, 2022

Adicionalmente, no subtópico “LADA” criou-se a partir de 4 referências quadros com os aspectos clínico-laboratoriais da condição (QUADRO 4), além de ferramenta que resume as 8 características clínicas principais de maior impacto na diferenciação entre LADA, DM1 e DM2 (QUADRO 5).

QUADRO 4 - Principais características* clínico-laboratoriais do LADA

Idade > 30 anos**
História familiar ou pessoal de autoimunidade
Menor frequência de síndrome metabólica comparado ao DM2 (menor HOMA, menor IMC, menor pressão arterial e colesterol HDL normal)
Nenhuma diferença doença-específica nos resultados cardiovasculares entre esses pacientes e aqueles com DM2
Os níveis de peptídeo C diminuem mais lentamente do que no DM1
Positividade para GADA como o marcador mais sensível Outros autoanticorpos são menos frequentes (ICA, IA-2A, ZnT8A e Tetraspanina 7)
Não requer insulina nos primeiros 6 meses do início do diabetes

Fonte: adaptado BUZETTI et al (2020); TUOMI et al. (1999); LIU et al. (2015); MADDALONI et al. (2019).

IMC – índice de massa corporal; LADA – latent autoimmune diabetes in adults; DM1- diabetes mellitus tipo 1.

*As características citadas não são consideradas critérios definitivos de LADA.

** Dados limitados em pacientes mais velhos, com maior probabilidade de DM1 em pacientes mais jovens.

QUADRO 5 - Principais características clínicas do DM1, LADA e DM2

Manifestações	DM1	LADA	DM2
Idade ao diagnóstico	Infância e adolescência. Raro em adultos	>30 anos	Adultos. Raro em crianças e adolescentes
Início	Agudo	Raramente agudo	Insidioso
Cetoacidose	Frequente	Rara	Rara
Autoimunidade	Severamente aumentada	Aumentada	Sem mudança
Suscetibilidade HLA	Severamente aumentada	Aumentada	Sem mudança
Função da célula β	Severamente reduzida	Reduzida	Reduzida ou sem mudança
Resistência à insulina	Sem mudança	Normal ou aumentada	Aumentada
Dependência de insulina	Ao início	Após 6 meses (até ano) do início	Anos após início

Fonte: adaptado de BUZZETTI, ZAMPETTI, MADDALONI (2017); SERBIS et al.(2021).

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; LADA - latent autoimmune diabetes in adults; HLA – human leucocyte antigen.

No tópico “**DIABETES MELLITUS TIPO 2**” a clínica e fisiopatologia foram descritas de maneira sucinta a fim enfatizar no texto as principais diferenças deste tipo com o DM1, com o objetivo de auxiliar o profissional da saúde a identificar o tipo da doença, especialmente em indivíduos jovens com DM. Além disso, no subtópico DM2 em crianças e adolescentes são apresentados na forma de quadros (6 e 7) as informações mais relevantes sobre este assunto ainda pouco estudado na literatura, e foram obtidas a partir de 5 referências, dentre esses artigos do TODAY STUDY GROUP (2013) e do estudo SEARCH (2014).

QUADRO 6- Principais dados clínico-epidemiológicos do DM2 de início nas crianças e adolescentes

Prevalência aumenta com idade (3 vezes maior entre 15-18 anos comparado a 10-14 anos)

Puberdade possivelmente desempenha papel no declínio mais rápido das células beta observado em crianças

Maior prevalência nas meninas: hipótese pico puberal mais precoce comparado a meninos

Incidência varia amplamente conforme fatores genéticos e culturais.

Maioria dos pacientes tem um forte histórico familiar de DM2 e/ou exposição intrauterina ao diabetes gestacional

Fonte: adaptado de BUTTERMORE, CAMPANELLA, PRIEFER, 2021; NADEAU et al., 2016; PYLE; KELSEY, 2021; DABELEA et al; 2014; TODAY STUDY GROUP, 2013.

DM2- diabetes mellitus tipo 2

QUADRO 7 - Principais evidências sobre complicações micro e macrovasculares no DM de início na criança e adolescência

Comorbidades e complicações são comuns, mesmo dentro de 2 anos de diagnóstico.

Prevalência de complicações microvasculares ao diagnóstico recente:

Excreção urinária de albumina elevada: 6,3-7,8%.

Retinopatia: 9,1 – 13,7 %

Neuropatia periférica: 17%

Mortalidade 2 vezes mais elevada que na população geral após 5 anos de seguimento

Marcadores de risco de doença cardiovascular também parecem ser mais prevalentes no início do curso da doença (hipertensão, dislipidemia, disfunção vascular e cardíaca).

Fonte: NADEAU et al., 2016; PYLE; KELSEY, 2021; DABELEA et al; 2014.
DM - Diabetes Mellitus

O tópico “**DEFEITOS MONOGÊNICOS NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA**” foi subdividido em MODY e DM neonatal. No quadro 8 estão descritas as principais características clínicas para suspeição de MODY, estas informações foram adaptadas das diretrizes da SBD 2022.

QUADRO 8- Principais características clínicas para suspeição de MODY

Hiperglicemia de início precoce (<25 anos)
História familiar de DM antes de 25 anos em 2 a 3 gerações
Autoanticorpos negativos
Peptídeo C detectável (>0,6ng/mL) após 5 anos ou mais de duração do DM

Fonte: adaptado de SBD, 2022.

MODY – Maturity onset diabetes of the Youth; DM- diabetes mellitus.

No quadro 9 estão resumidos os principais tipos de DM monogênico contendo tipo de herança e principais manifestações clínicas de cada subtipo. Tal quadro foi dividido em dois para melhor visualização das informações para o leitor.

QUADRO 9- Principais tipos de diabetes monogênico

GENE	HERANÇA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
<i>GCK</i>	AD	<p>MODY-<i>CGK</i>. Limiar de glicose mais alto (set-point) para secreção de insulina estimulada por glicose. Glicemia de jejum elevada estável e não progressiva. Usualmente não requer tratamento. Complicações microvasculares são raras. Discreto aumento no nível de glicemia de 2 h no TOGT (<54 mg/Dl). Tratamento: sem medicação ou dieta.</p>
<i>HNF1A</i>	AD	<p>MODY-<i>HNF1A</i>. Defeito secretor progressivo de insulina com apresentação na adolescência ou início da idade adulta. Limiar renal reduzido para glicosúria. Grande aumento no nível de glicemia de 2 h no TOTG (> 90 mg/dl). Sensível a sulfoniluréias.</p>
<i>HNF4A</i>	AD	<p>MODY-<i>HNF4A</i>. Defeito secretor progressivo de insulina com apresentação na adolescência ou início da idade adulta. Pode ter grande peso ao nascer e hipoglicemia neonatal transitória. Sensível a sulfoniluréias.</p>
<i>HNF1B</i>	AD	<p>MODY-<i>HNF1B</i>. Doença renal (tipicamente cística); anormalidades geniturinárias; atrofia do pâncreas; hiperuricemia; gota; testes de função hepática anormais, hipomagnesemia. Tratamento: insulina.</p>
<i>PDX1 (IPF-1)</i>	AD	<p>MODY-<i>PDX1 (IPF-1)</i>. Diabetes e agenesia parcial do pâncreas. Tratamento: antidiabéticos orais ou insulina.</p>
<i>NEUROD 1</i>	AD	<p>MODY-<i>NEUROD1</i>. Neonatal ou crianças ou adultos. Anormalidades neurológicas</p>
<i>CEL</i>	AD	<p>MODY-<i>CEL</i>. Atrofia pancreática, disfunção exócrina e dislipidemia. Muito raro</p>

QUADRO 9- Principais tipos de diabetes monogênico (continuação)

GENE	HERANÇA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
<i>APPL1</i>	AD	Defeito na secreção da insulina. Início crianças ou adultos. Muito raro
<i>KCNJ11</i>	AD	Neonatal. Permanente ou transitório. Retardo do crescimento intrauterino. Possível atraso no desenvolvimento e convulsões
<i>ABCC8</i>	AD	Neonatal. Permanente ou transitório. Retardo do crescimento intrauterino. Raro atraso de desenvolvimento. Responsivo a sulfoniluréias
<i>INS</i>	AD	Neonatal. Permanente. Retardo do crescimento intrauterino. Tratamento: insulina
<i>FOXP3</i>	Ligado ao X	Neonatal. Permanente. Imunodesregulação, Síndrome de Poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX), diabetes autoimune, doença autoimune da tireoide, dermatite esfoliativa. Tratamento: insulina
<i>EIF2AK3</i>	AR	Neonatal. Permanente. Síndrome de Wolcott-Ralison; Diplasia epifiseal; insuficiência pancreática exócrina. Tratamento: insulina
<i>GATA6</i>	AD	Neonatal. Permanente. Hipoplasia pancreática, malformações cardíacas, insuficiência pancreática exócrina. Tratamento antidiabéticos orais ou insulina
<i>EIK2B1</i>	AD	Neonatal. Permanente. Flutuações de testes hepáticos

Fonte: ADA, 2022, CARMODY et al; 2016; RUBIO-CABEZAS; ELLARD., 2013.

AD- Autossômica Dominante; AR- Autossômica recessiva; CGK – glucoquinase; HNF- fator hepatocítico nuclear; TOTG – teste oral de tolerância a glicose.

No quadro 10, também dividido em duas partes, foram citadas as 10 principais características diferenciais entre DM1, DM2 e DM monogênico, escolhidas a partir de 4 referências e do conhecimento teórico e prático dos autores.

QUADRO 10 - Diferenças clínicas entre DM1, DM2 e Diabetes Monogênico

Manifestações Clínicas	DM1	DM2	Diabetes Monogênico
Idade de início (anos)	Maioria dos casos < 30 anos de idade	Usualmente > 30 anos, Aumento de incidência em adolescentes e adultos jovens	Usualmente < 25 anos de idade Neonatal < 6 meses de vida
Etiologia	Autoimune Predisposição genética	Multifatorial Predisposição genética	Monogênico
Herança	Variável História familiar infrequente (5-10%)	Variável História familiar infrequente (75-90%)	MODY: autossômica dominante; > 2 a 3 gerações
Frequência entre todos os tipos de DM	5- 10 %	90 – 95 %	Aproximadamente 2%
Patogênese	Autoanticorpos contra células β pancreáticas; Deficiência absoluta de insulina.	Resistência à insulina; Prejuízo na secreção de insulina; Deficiência parcial ou absoluta de insulina.	Mutação em genes de fatores de transcrição ou gene da glucoquinase das células β .

Fonte: ADA, 2022; SBD, 2022; PETERSMANN et al., 2019; PUNTHAKE et al., 2018

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; MODY- Maturity onset diabetes of the Young;

QUADRO 10 - Diferenças clínicas entre DM1, DM2 e Diabetes Monogênico (continuação)

Manifestações Clínicas	DM1	DM2	Diabetes Monogênico
Manifestações clínicas iniciais mais comuns	Agudos: poliúria, polidipsia, polifagia; Perda de peso não intencional; Hiperglicemia severa (>360 mg/dl).	Insidioso; Assintomático a sintomas leves/moderados; Hiperglicemia moderada.	Insidioso; Hiperglicemia variável.
Cetoacidose diabética	Comum	Rara	Rara (exceto no DM neonatal)
Comorbidades mais associadas	Tireoidites autoimunes; Doença Celíaca.	Hipertensão arterial sistêmica; Obesidade; Síndrome Metabólica.	Cistos renais dependendo do tipo de MODY.
Autoanticorpos contra células β	Usualmente presentes	Ausentes	Ausentes
Peptídeo C	Baixo/Indetectável < 0,6 ng/ml após 5 anos de início do DM Na ausência de anticorpos: considerar DM1 idiopático	Normal/ alto ao diagnóstico >0,6 ng/ml após 5 anos de início do DM	Normal >0,6 ng/ml após 5 anos de início do DM)
Tratamento de primeira linha	Insulina	Agentes anti-hiperglicêmicos não insulínicos; Necessidade gradual de insulina pode ocorrer.	Depende do subtipo

Fonte: ADA, 2022; SBD, 2022; PETERSMANN et al., 2019; PUNTHAKE et al., 2018

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; MODY- Maturity onset diabetes of the Young;

No tópico “**OUTROS TIPOS DE DM**” foram criados quadros das principais características dos defeitos na ação insulina (QUADRO 11), de critérios diagnósticos de doença do pâncreas exócrino (QUADRO 12) e texto informativo com ênfase no rastreio de DM na fibrose cística, e quadro com as principais medicações relacionadas ao DM (QUADRO 13). Foram utilizadas 7 referências bibliográficas na construção destas ferramentas. O Diabetes *mellitus* gestacional foi abordado de forma sucinta, pois será tema de um novo protocolo a ser apresentado em breve.

QUADRO 11 - Defeitos genéticos na ação da insulina

DEFEITOS	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS
Síndrome de resistência à insulina tipo A	<ul style="list-style-type: none"> • Resistência insulina severa e acantose nigricans. • Crescimento normal; • Mulheres apresentam hiperandrogenismo ovariano que normalmente se apresenta no período peripuberal.
Leprechaunismo	<ul style="list-style-type: none"> • Resistência à insulina muito severa devido a mutações no gene do receptor de insulina. • Características dismórficas (élficas) como orelhas protuberantes e de implantação baixa, narinas dilatadas e lábios grossos, retardo de crescimento, déficit de crescimento e morte precoce. • Acantose nigricans, hipertricose, hirsutismo, aumento mamário, distensão abdominal e lipoatrofia.
Síndrome de Rabson-Mendenhall	<ul style="list-style-type: none"> • Acantose nigricans, aumento fállico, pseudopuberdade precoce e dentes, cabelos e unhas anormal; • Hiperplasia da glândula pineal é uma característica incomum; • O prognóstico é ruim, pois o DM é de difícil controle mesmo com altas doses de insulina; • A administração de leptina resultou em uma melhora parcial nesta síndrome.
Diabetes lipoatrófico	<ul style="list-style-type: none"> • ex:Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip (BSCL) é caracterizada pela associação de lipoatrofia, hipertrigliceridemia, hepatomegalia e características acromegalóides.

QUADRO 12 - Critérios diagnósticos de doença do pâncreas exócrino

CRITÉRIOS	MANIFESTAÇÕES
Principais (todos)	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência pancreática exócrina (documentada por exames de fezes para elastase-1 ou um teste funcional direto) • Imagem patológica do pâncreas (endossonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada) • Falta de marcadores para DM1
Adicionais	<ul style="list-style-type: none"> • Função da célula β prejudicada (por exemplo, HOMA-β, quociente de peptídeo C /glicose) • Ausência de resistência à insulina muito elevada (por exemplo, HOMA-IR) • Secreção de incretinas reduzidas (por exemplo, GLP-1, polipeptídeo pancreático) • Baixos valores séricos de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K)

Fonte: adaptado de Petersmann et al. (2019).

***Diabetes 3 C ou Pancreoprivic Diabetes:** termo utilizado para casos de DM +anticorpos negativos + outras doenças pancreáticas (evidentes em testes de função pancreática e/ou exames de imagem compatíveis) (ADA, 2022)

***Diabetes pancreático:** termo guarda-chuva que abrange pancreatite (aguda e crônica), trauma ou pancreatectomia, neoplasia, fibrose cística, hemocromatose, pancreatopatia fibrocalculosa, distúrbios genéticos raros e formas idiopáticas (ADA, 2022).

****O diabetes relacionado à fibrose cística** é a comorbidade mais comum em pessoas com fibrose cística, ocorrendo em cerca de 20% dos adolescentes e 40-50% dos adultos. Em comparação com indivíduos com DM1 ou DM2, está associado a pior estado nutricional, doença pulmonar inflamatória mais grave e maior mortalidade (MORAN et al., 2018; GILMOUR et al; 2019)..

Recomendações da ADA (2022) quanto ao **rastreio de DM na fibrose cística:**

- Triagem anual com um teste oral de tolerância à glicose deve começar aos 10 anos de idade
- Hemoglobina glicada não é recomendada como teste de triagem
- A partir de 5 anos após o diagnóstico de diabetes recomenda-se o monitoramento anual de complicações do diabetes.

QUADRO 13- Medicamentos associados a distúrbios da glicose

Drogas	Dados disponíveis na literatura
Pentamidina Vacor Pentamidina intravenosa	Podem causar destruição permanentemente das células β pancreáticas.
Antipsicóticos atípicos Clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina (principais)	Ganho de peso; obesidade visceral e hiperglicemia, possivelmente por aumentarem apetite e reduzirem a saciedade. Ganho de peso também influenciado por inatividade física e sedação droga-induzida
Glicocorticóides	Induzem RI, hiperglicemia e dispilidemia
Diuréticos tiazídicos (doses > 25 mg/ dia) Estatinas Ácido nicotínico	Mecanismo desconhecido Aumento de risco com uso de estatinas parece relacionado a Doses maiores em paciente com GJA
Diazóxido	Diminui secreção de insulina. Utilizado no tratamento de hiperinsulinismo endógeno.
Interferon α	Associado a DM com anticorpos contra células β .
Antiretrovirais (HIV)	Inibidores da protease podem inibir GLUT-4 resultando em RI e TDI Inibidores da transcriptase reversa podem levar a RI, lipodistrofia e disfunção mitocondrial

Fonte: LIRA et al., 2021; THOMAS; PHILIPSON, 2015.

GJA- glicemia de jejum alterada; TDI – tolerância diminuída a glicose; RI – resistência insulínica

A seção “**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO DIABETES MELLITUS**” apresenta os critérios diagnósticos de DM, adaptados das últimas edições das Diretrizes Brasileira de Diabetes (SBD, 2022) e do *guideline* da *American Diabetes Association* (2022) (QUADRO 14). Tais critérios são apresentados com comentários, obtidos a partir de revisão da literatura sobre o assunto.

QUADRO 14- Critérios diagnósticos para DM

CRITÉRIOS	COMENTÁRIOS
GPJ \geq 126 mg/ dl.*	O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 h
GP de 2 horas \geq 200 mg/dL durante o TOTG. *	Realizado conforme descrito pela OMS, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvido em água.
HbA1C \geq 6,5%. *	Realizado em laboratório usando um método certificado pelo NGSP e padronizado para o ensaio DCCT.
GP \geq 200 mg/dL casual	Em pacientes com sintomas inequívocos** de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica.

Fonte: adaptado ADA, 2022, SBD, 2022

GPJ: glicemia plasmática de jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância a glicose; HbA1C: hemoglobina glicada; OMS: Organização Mundial de Saúde; NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*; DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*.

*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois testes com resultados anormais em uma mesma amostra ou em amostras diferentes.

** Sintomas inequívocos: poliúria, polifagia, nictúria, perda de peso inexplicada.

Adicionalmente, foram criados quadros sobre as recomendações da OMS para realização do teste oral de tolerância a glicose (QUADRO 15), vantagens e desvantagens de cada teste diagnóstico (QUADRO 16) e das variáveis que podem influenciar a HbA1C (QUADRO 17).

QUADRO 15- Teste de Tolerância à Glicose Oral de 75g de acordo com diretrizes da OMS

Realizar o teste pela manhã
<ul style="list-style-type: none"> • Após 8-12 h de jejum de alimentos, nicotina e álcool • Após uma dieta rica em carboidratos ≥ 3 dias (≥ 150 g de carboidratos por dia) • Sentado ou deitado (sem esforço muscular); não fumar antes ou durante os testes
No momento 0, ingerir 75g de glicose (ou quantidade equivalente de hidrolisado de amido) em 250-300ml de água em 5min.
<ul style="list-style-type: none"> • Crianças 1,75g/kg (máximo 75g) • Amostragem de sangue venoso nos pontos nos tempos 0 e 120 min • Processamento e armazenamento adequados de amostras
Contraindicações
<ul style="list-style-type: none"> • Vigência de doenças intercorrentes • Ressecção gastrointestinal • Doenças gastrointestinais com reabsorção alterada • Diabetes mellitus já foi diagnosticada.

Fonte: adaptado de Petersmann et al. (2019).

TOTG- teste oral de tolerância à glicose; OMS – Organização Mundial de Saúde

QUADRO 16- Vantagens e desvantagens de teste diagnóstico de DM

PARÂMETRO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
GPJ	<ul style="list-style-type: none"> • Padrão estabelecido • Rápido e fácil • Prediz complicações microvasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta variabilidade no dia a dia • Inconveniente (jejum) • Interferências de condições agudas • Menor reprodutibilidade
GP 2h no TOTG	<ul style="list-style-type: none"> • Padrão estabelecido • Prediz complicações microvasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta variabilidade no dia a dia • Inconveniente • Pouco palatável • Custo
HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> • Conveniente (qualquer hora do dia) • Amostra estável • Baixa variabilidade no dia a dia • Prediz complicações microvasculares • Melhor preditor de DVC que demais testes 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenciada por algumas variáveis (quadro 11) • Necessidade de ensaios padronizados e validados • Menor sensibilidade diagnóstica • Custo • Não utilizada no DMG e FC

Fonte: adaptado de NATHAN, 2015; SBD, 2022.

GPJ: glicemia plasmática de jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância a glicose; HbA1C: hemoglobina glicada; DVC: doenças cardiovasculares; DMG: diabetes Mellitus gestacional; FC: Fibrose cística.

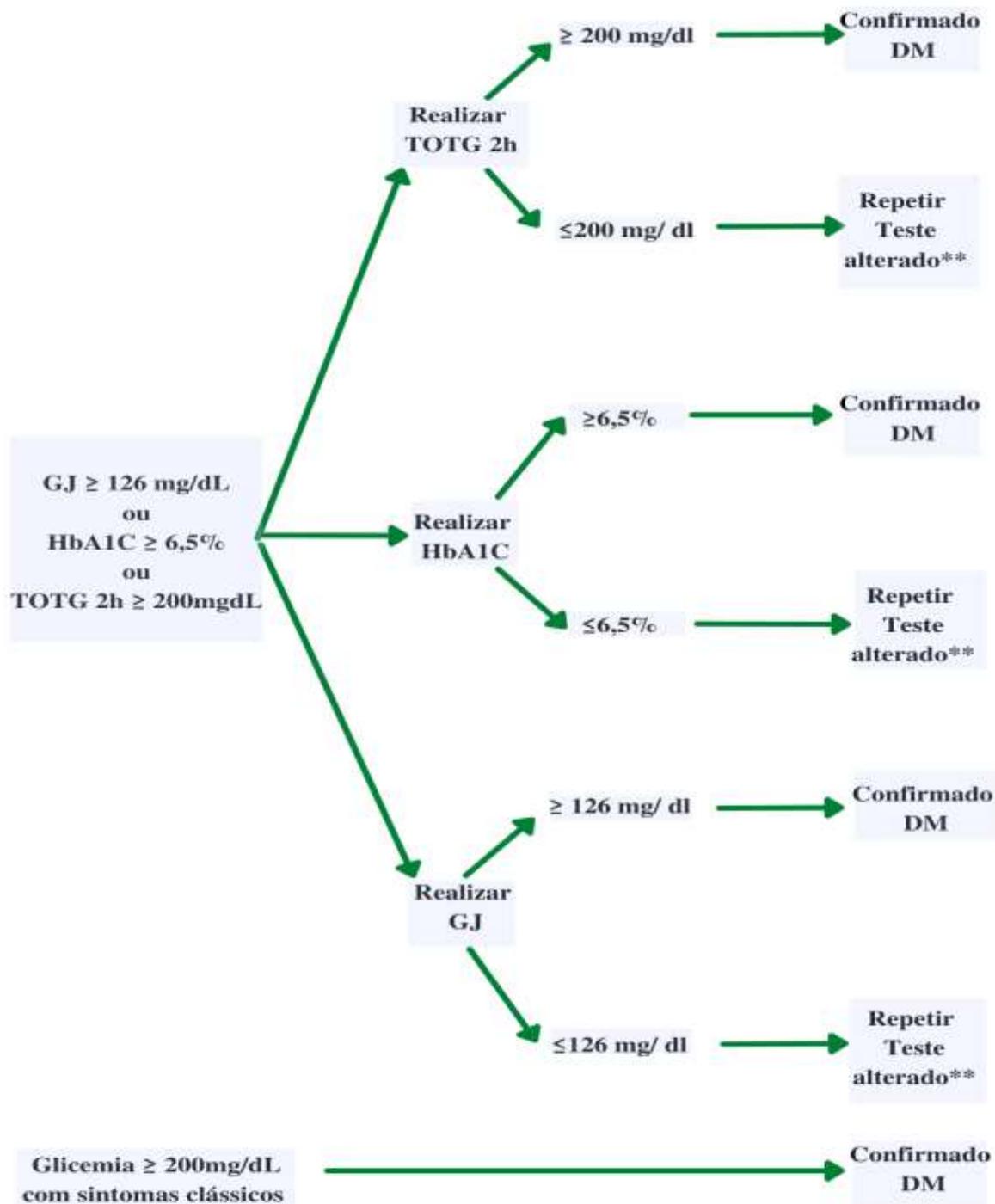
QUADRO 17- Variáveis que podem influenciar na HbA1C

Raça/Etnia	Afro-americanos podem ter níveis mais elevados que os não-hispânicos brancos, com glicemia de jejum e pós-prandial similares
Hemoglobinopatias/Variantes de Hemoglobina	Extensão da interferência depende do método de avaliação
Condições com aumento do turnover de eritrócitos <ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálise • Anemia Falciforme • Deficiência de G6PD • Gravidez • Perda recente de sangue ou transfusão sanguínea • Terapia com eritropoetina 	Situações nas quais somente a glicemia plasmática pode ser utilizada para diagnóstico
Tratamento anti-retroviral do HIV	Menos confiável que glicemia plasmática;
Pós-parto	Menos confiável que glicemia plasmática
Anemia Hemolíticas Vitamina C e E em altas doses (> 20g)*	Situações que podem diminuir falsamente a HbA1c Menos confiável que glicemia plasmática *Podem inibir a glicação da hemoglobina
Hipertrigliceridemia grave (>2000 mg/dl) Hiperbilirrubinemia (>50 mg/dl) Ingestão crônica de salicilatos (3 a 6 g /dia) Alcoolismo crônico* Fenobarbital Insuficiência renal	Situações que podem elevar falsamente a HbA1C *Devido ligação do acetaldeído à hemoglobina

Fonte: ADA, 2022, SBD, 2022, PETERSMANN et al (2019).

Também são apresentados fluxogramas originais baseados na *expertise* dos autores e adaptados das diretrizes mais atuais sobre o assunto, a fim de auxiliar os profissionais de saúde na confirmação ou exclusão de DM (FLUXOGRAMA 1), de forma inovadora, com exemplos de fácil compreensão (FLUXOGRAMAS 2 e 3).

FLUXOGRAMA 1 - Diagnóstico laboratorial de Diabetes Mellitus

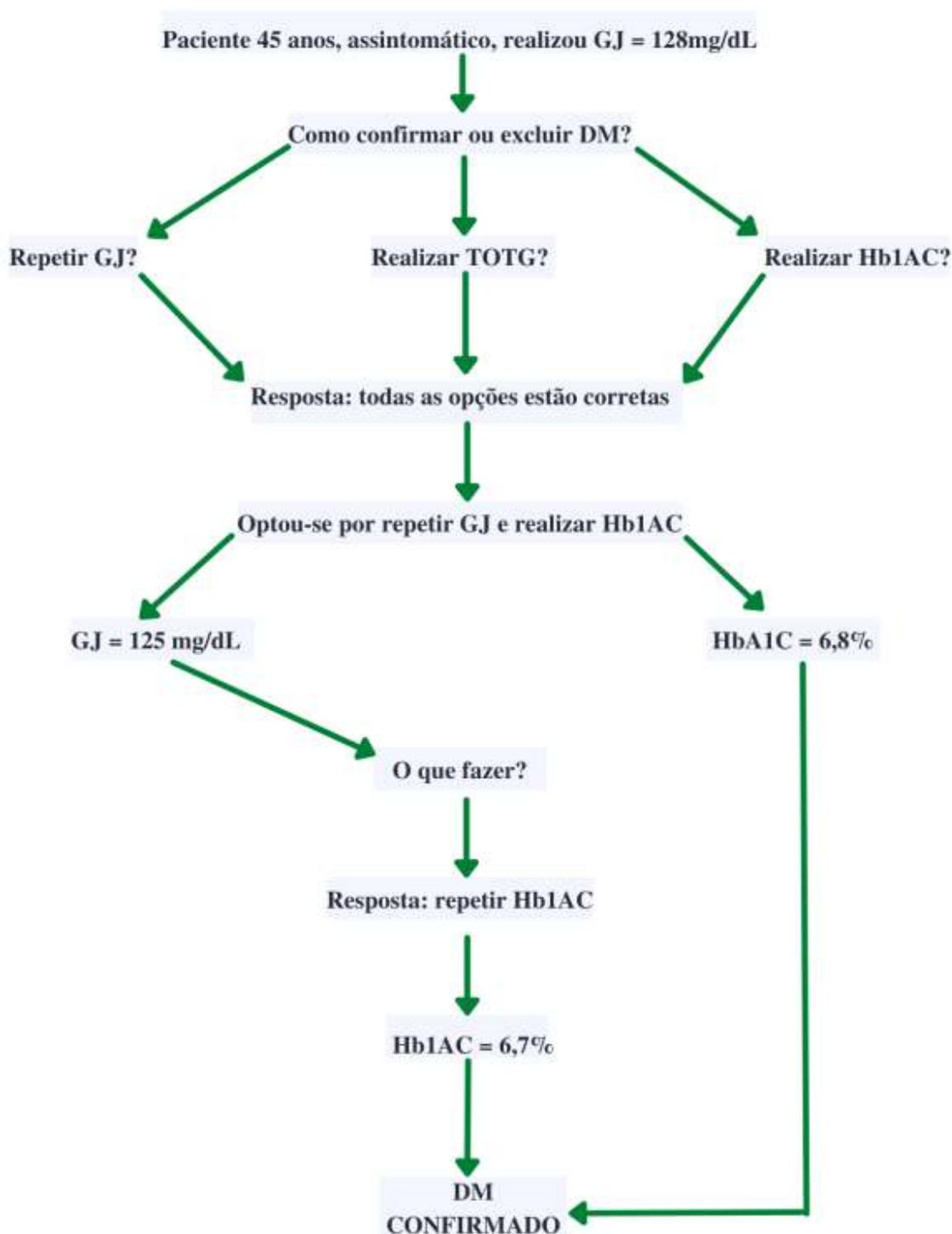


Fonte: adaptado de ADA, 2022; SBD, 2022.

*A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos testes alterados, idealmente o mesmo teste alterado em segunda amostra de sangue.

**Se teste repetido apresentar resultado normal, o profissional de saúde pode optar em repetir o teste em 3-6 meses.

FLUXOGRAMA 2 - Exemplo A

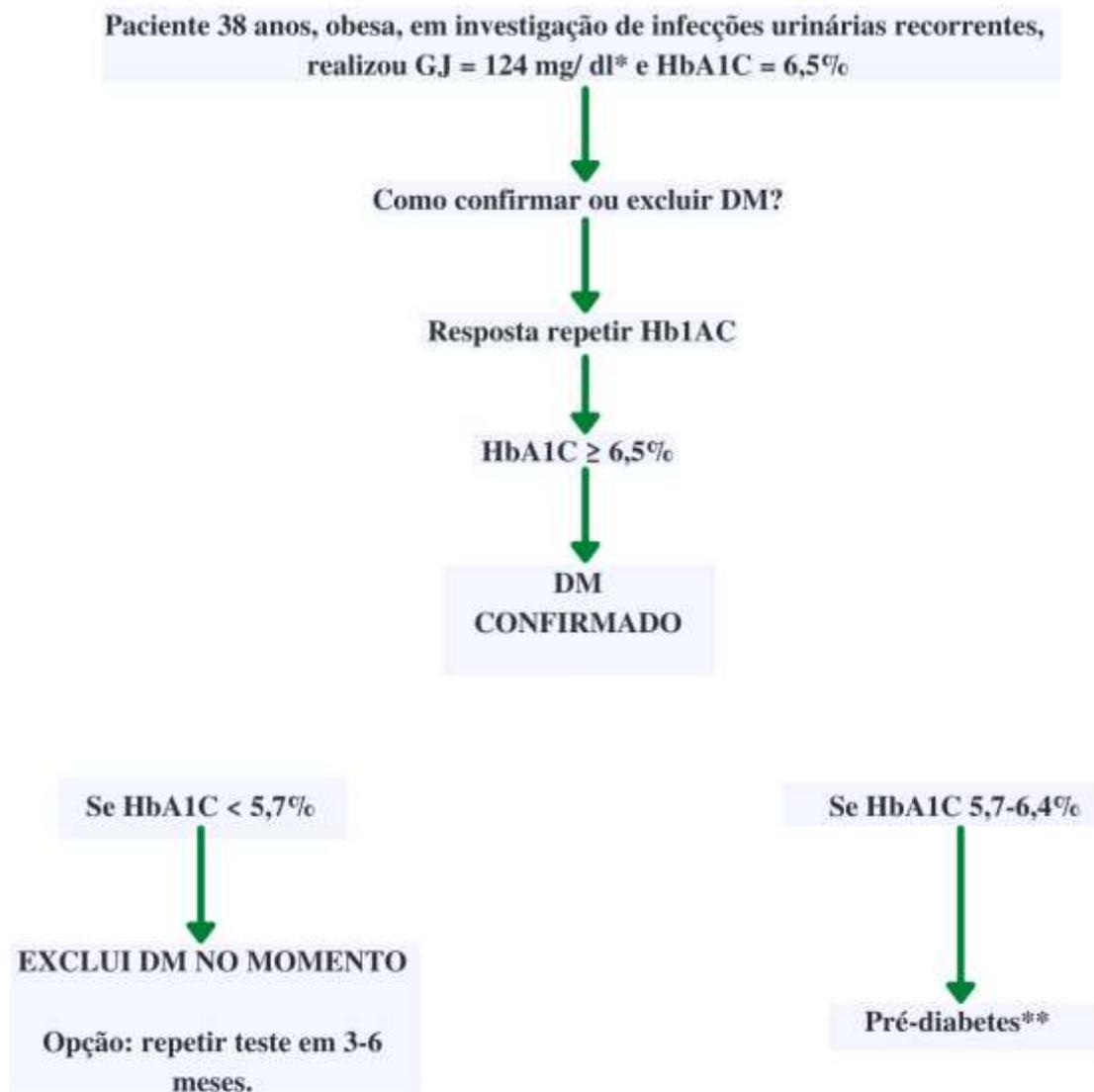


Fonte: banco de dados dos autores

*Considerar em situações com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl, realizar TOTG.

DM - Diabetes Mellitus; TOTG - teste oral de tolerância à glicose; GJ - glicemia de jejum; HbA1C- Hemoglobina glicada

FLUXOGRAMA 3 - Exemplo B



Fonte: banco de dados dos autores

*Considerar em situações com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl, realizar TOTG.

** Pre-diabetes será abordado na seção 4

DM - Diabetes Mellitus; TOTG - teste oral de tolerância à glicose; GJ - glicemia de jejum; HbA1C- Hemoglobina glicada

A seção 4 “**PRE DIABETES**” foi adaptada da último *Standards of Medical Care in Diabetes* (ADA, 2022). Neste capítulo foram abordados os critérios diagnósticos da condição (QUADRO 18) e na seção 5 foram apresentadas as recomendações da ADA para rastreio de DM em adultos assintomáticos (quadro 19), além de textos informativos sobre fatores de risco de DM2 em jovens e adultos assintomáticos.

QUADRO 18- Critério laboratoriais de pré-diabetes

Glicemia de jejum alterada (GJA) ou	GPIJ de 100 a 125 mg/ dl
Tolerância diminuída à glicose (TDG) ou	GP de 2 horas no TOTG (75 g) de 140 a 199 mg /dl
Hemoglobina glicada (HbA1C)	HbA1C de 5,7 a 6,4%

Fonte: adaptado ADA, 2022; SBD, 2022.

GJA: glicemia de jejum alterada; TDG; tolerância diminuída a glicose; GPIJ: glicemia plasmática de jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância a glicose; HbA1C: hemoglobina glicada

QUADRO 19 - Recomendações da ADA para rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos

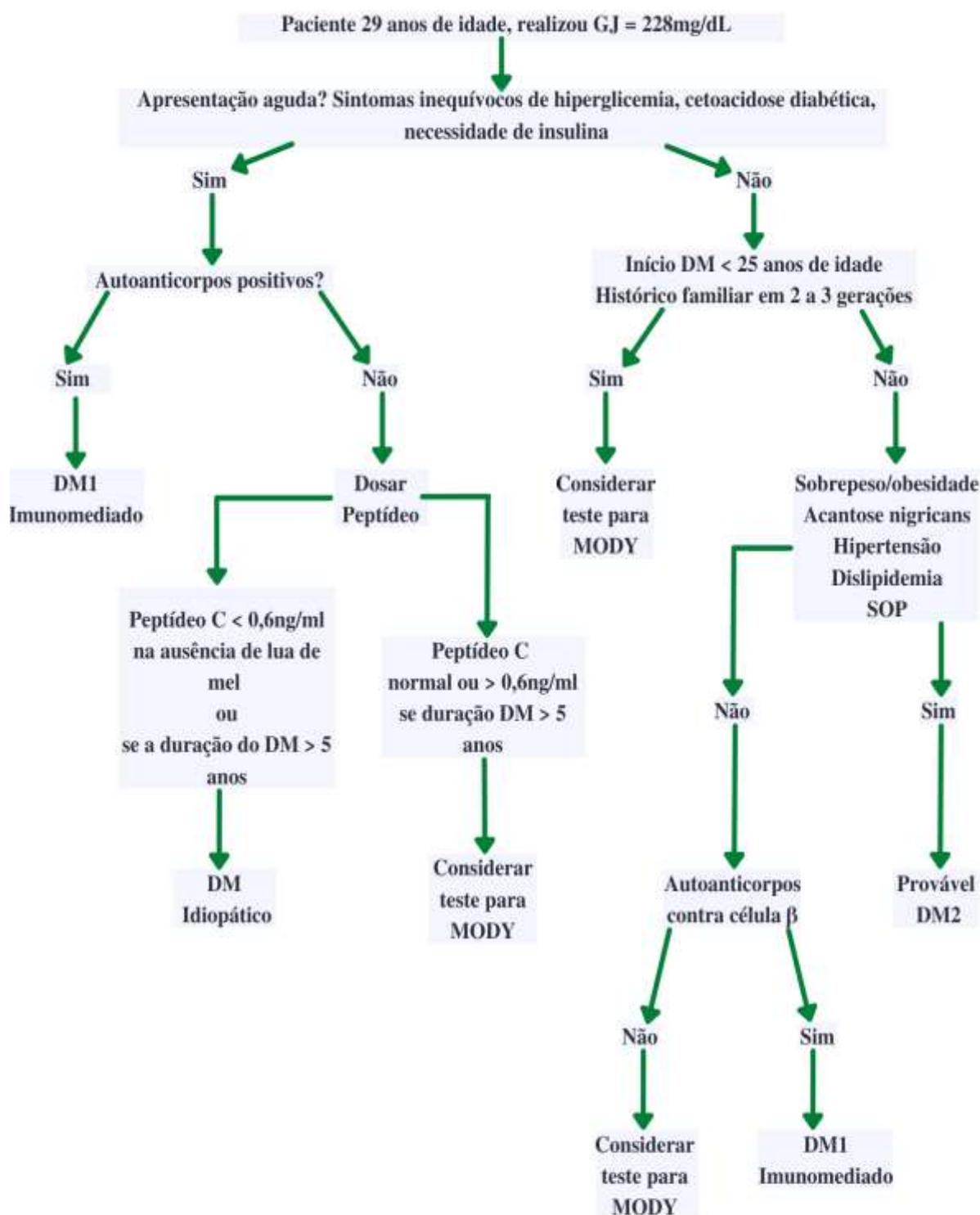
Idade a partir de 35 anos
<p style="text-align: center;">Adultos com sobrepeso ou obesidade (IMC > 25 kg/m² ou > 23 kg/m² em asiáticos americanos) que tenham um ou mais dos seguintes fatores de risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • História familiar de DM2 em parente de 1º grau • Etnias de alto risco (ex. afrodescendentes, hispânicos, nativos americanos) • História de doença cardiovascular • Hipertensão (PA ≥ 140 / 90 mmHg ou em tratamento) • Colesterol HDL < 35 mg/dl e/ ou triglicérides > 250 mg/ dl • Síndrome dos ovários policísticos • Sedentarismo • Outras condições associadas a resistência à insulina (ex. acantose nigricans)
Pacientes com pré-diabetes
História prévia de DMG
Pessoas que vivem com HIV

Fonte: adaptado da ADA, 2022.

ADA- *American Diabetes Association*; DMG – *Diabetes Mellitus Gestacional*; IMC- índice de massa corporal; PA- pressão arterial; HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

Diante da dificuldade de se estabelecer a causa do tipo de DM em adultos jovens, na seção “**DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DIFERENCIAL DE DM NOS JOVENS**” foram criados fluxogramas na tentativa de diferenciar os principais tipos de DM nesta população (FLUXOGRAMAS 4), e que incluem o DM mitocondrial e a Síndrome de Wolfram (FLUXOGRAMA 5), além de fluxograma para condução de investigação dos principais subtipos de MODY diante da impossibilidade de realização de teste genético, em pacientes com alta probabilidade desta condição (FLUXOGRAMA 6). Tais ferramentas foram criadas a partir de 9 referências bibliográficas e de análise crítica do sistema público de saúde e da vulnerabilidade socioeconômica da maioria da população.

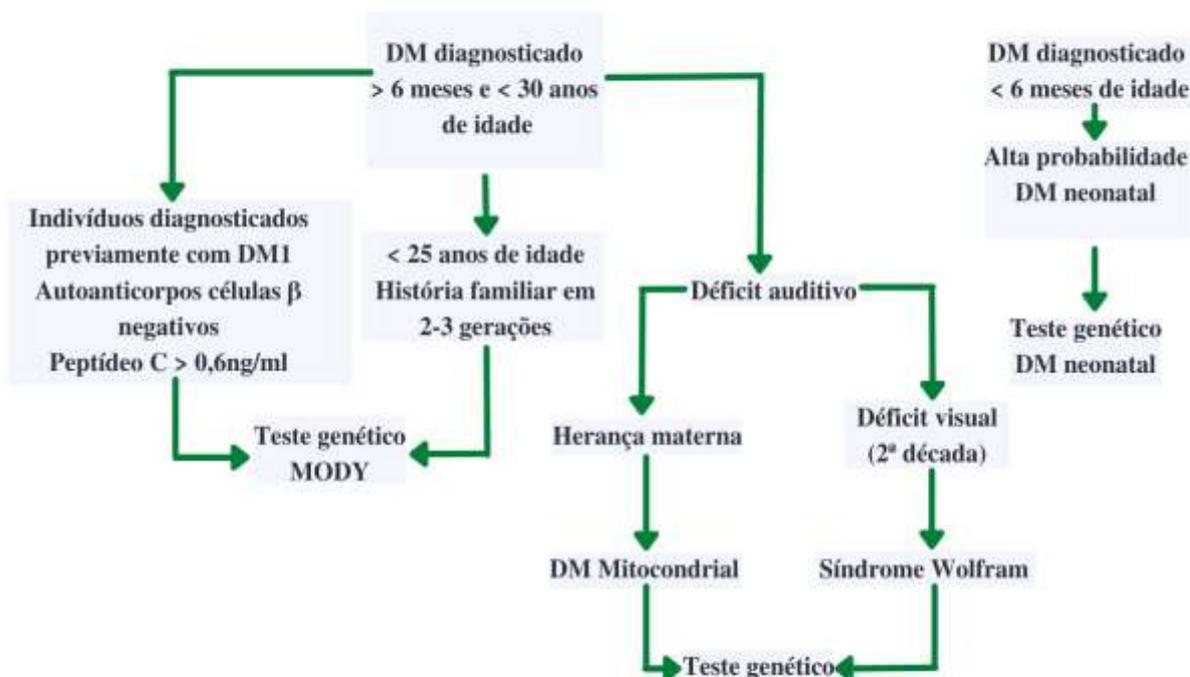
FLUXOGRAMA 4 - Diagnóstico Etiológico de DM nos Jovens



Fonte: adaptado de BUZZETTI, ZAMPETTI, MADDALONI, 2017; PETERSMANN et al., 2019; PUNTHAKE et al., 2018; Posicionamento Oficial SBD nº 06/2019; SERBIS et al., 2021; SBD, 2022.

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; MODY- *Maturity onset diabetes of the Young*; GJ - glicemia de jejum

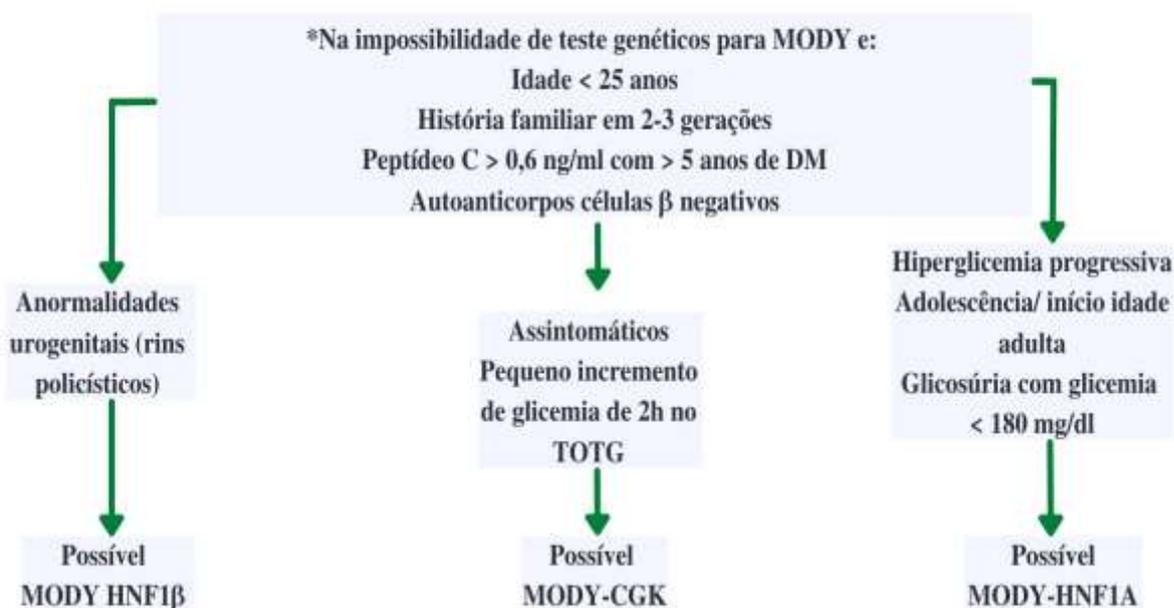
FLUXOGRAMA 5 - Diagnóstico Etiológico de DM em Jovens (Tipos Raros)



Fonte: adaptado de YANG et al., 2020; Posicionamento Oficial SBD nº 06/2019.

DM - Diabetes Mellitus

FLUXOGRAMA 6 - Diagnóstico Etiológico de DM em Jovens (Tipos Raros)

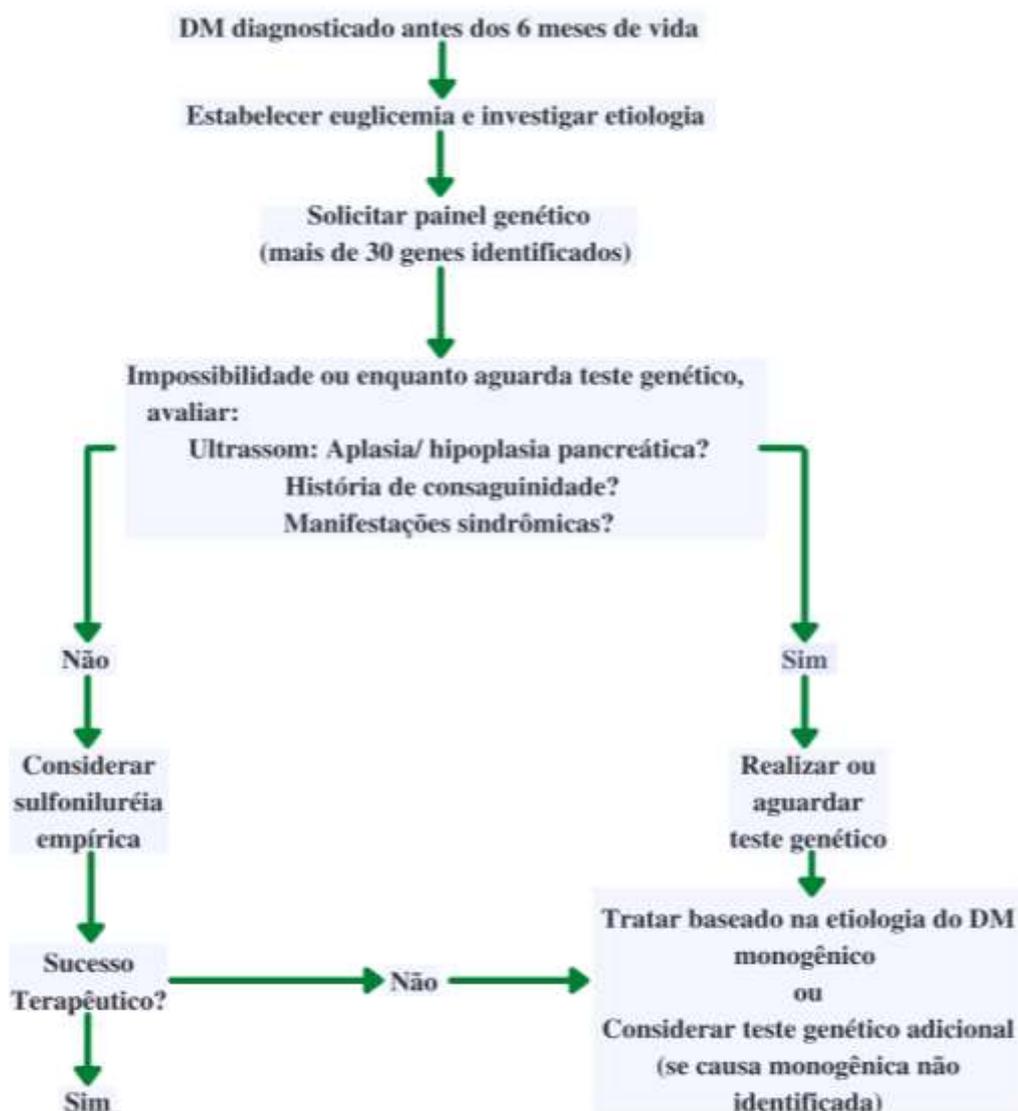


Fonte: adaptado de CARMODY et al., 2016; RUBIO-CABEZAS et al., 2014; Posicionamento oficial SBD nº 6/ 2019

MODY - Maturity onset diabetes of adulthood; CGK - glucoquinase; HNF- fator hepatocítico nuclear; TOTG - teste oral de tolerância a glicose.

Na seção “**DIAGNÓSTICO NO DIABETES MELLITUS NEONATAL**”, além de textos informativos em destaque, foi construído algoritmo de conduta na investigação inicial de DM neonatal (FLUXOGRAMA7), a partir de dois artigos de revisão. Tal ferramenta visou tanto dar ênfase na importância de testes genéticos na população acometida, quanto na demonstração de alternativas quando estes não estiverem disponíveis, a fim de evitar inércia terapêutica.

FLUXOGRAMA 7 - Investigação inicial no DM Neonatal

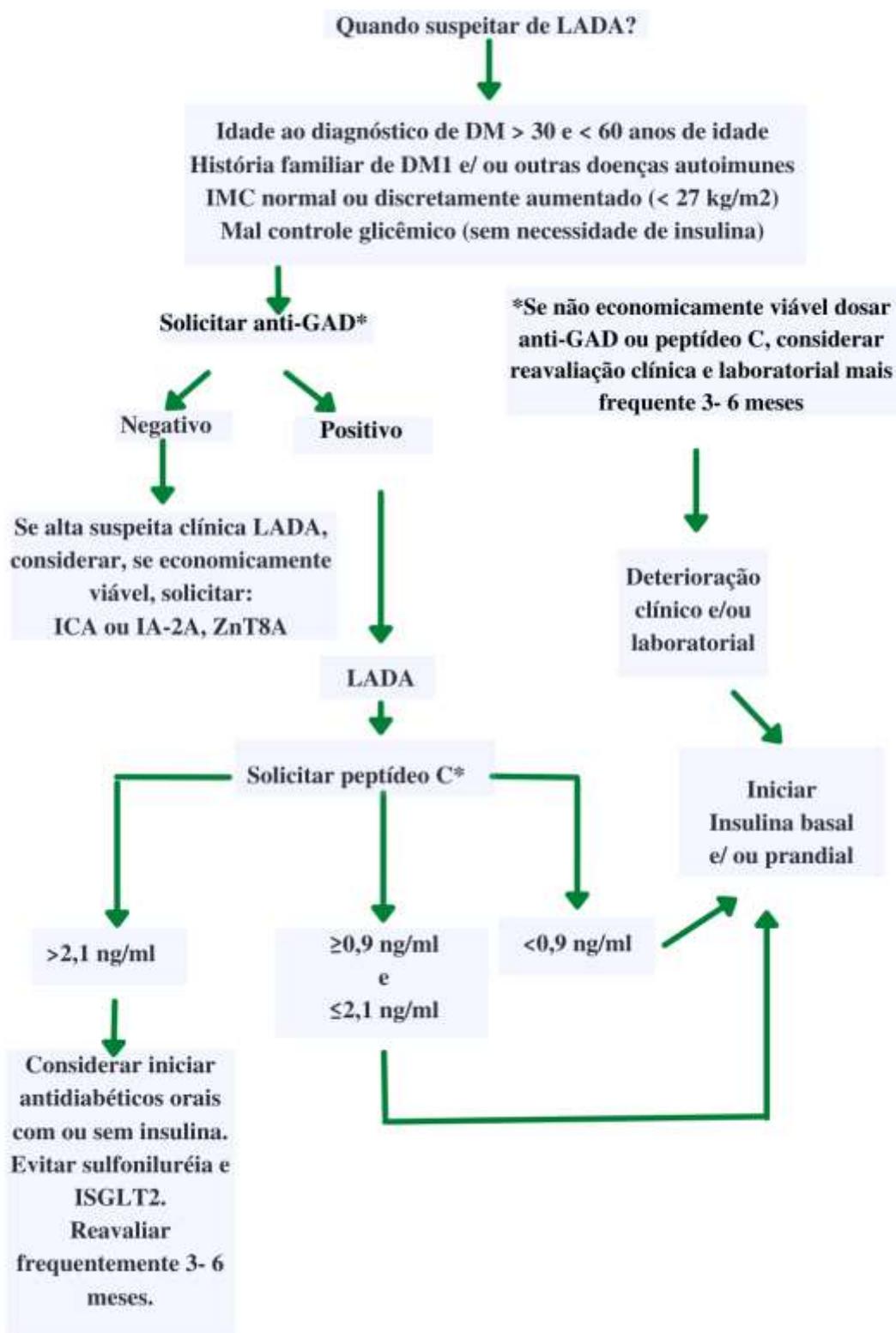


Fonte: adaptado de Lemelman et al.,2018 e Neu et al.,2019

DM - Diabetes Mellitus

Na seção “**RASTREAMENTO DE LADA**” criou-se fluxograma que visa facilitar a suspeição e investigação de LADA (FLUXOGRAMA 8). Neste fluxograma, optou-se por dar ênfase no rastreamento inicial com autoanticorpos contra células β pancreáticas. A dosagem do peptídeo C, nos indivíduos com suspeita desta condição, foi reservada para a fase de deterioração clínica. O motivo desta escolha baseia-se no fato que a destruição das ilhotas pancreáticas acontece mais lentamente nos indivíduos com LADA, o que poderia resultar em resultados dentro do limite da normalidade de peptídeo C em pacientes recém-diagnosticados com DM.

FLUXOGRAMA 8 - Rastreamento de LADA

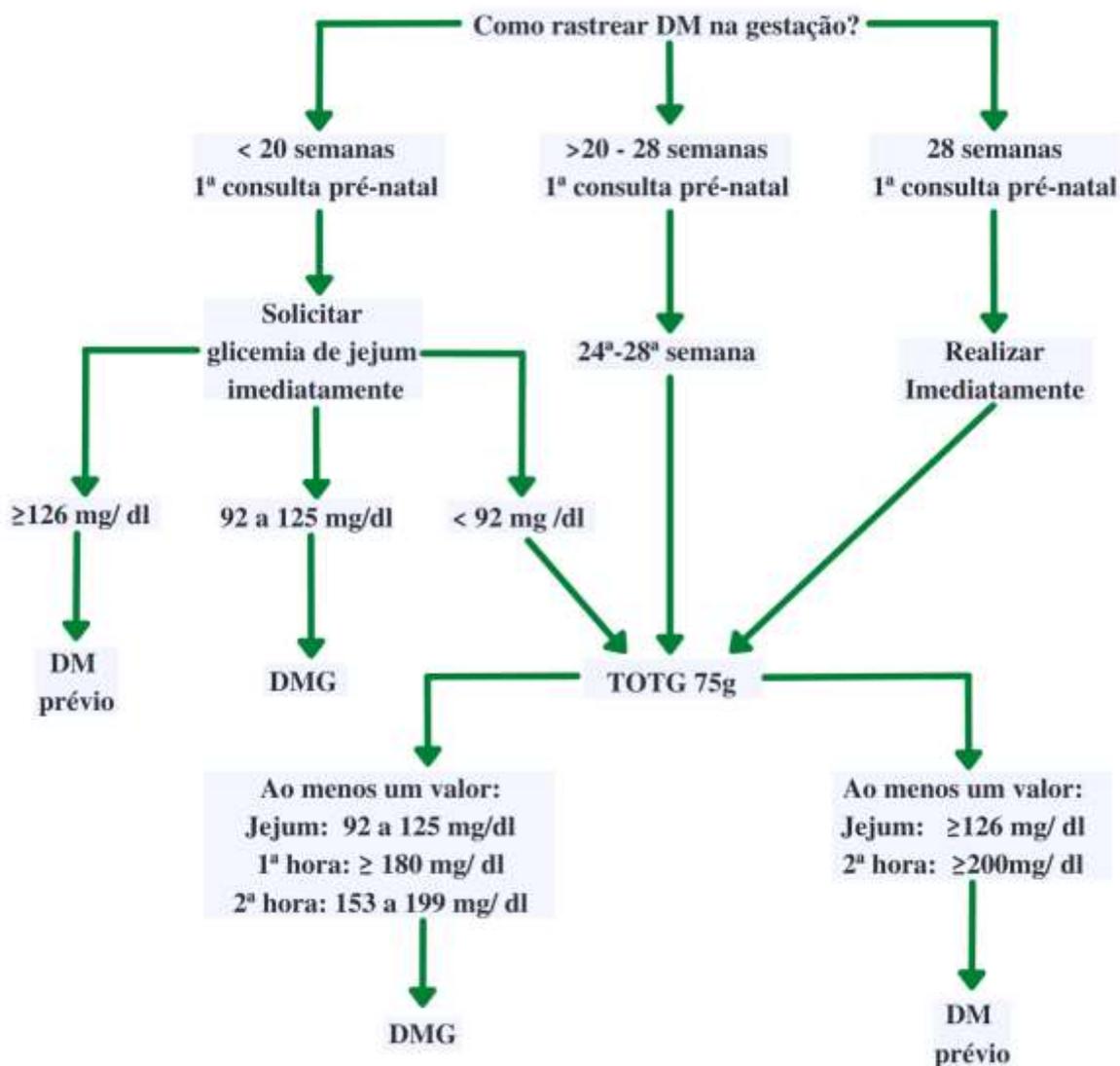


Fonte: adaptado de ANDERSEN et al., 2010; HAWA et al., 2013; BUZZETTI et al, 2020; MADDALONI et al., 2017

LADA - Latente Autoimmune Diabetes of the Adults; ISGLT2 - Inibidores do co-transportador sódio-glicose do tipo 2

Na seção “**RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**” é apresentado de maneira resumida, na forma de fluxograma (FLUXOGRAMA 9) adaptado da *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPS)(2010)*.

FLUXOGRAMA 9 - Rastreamento e diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional

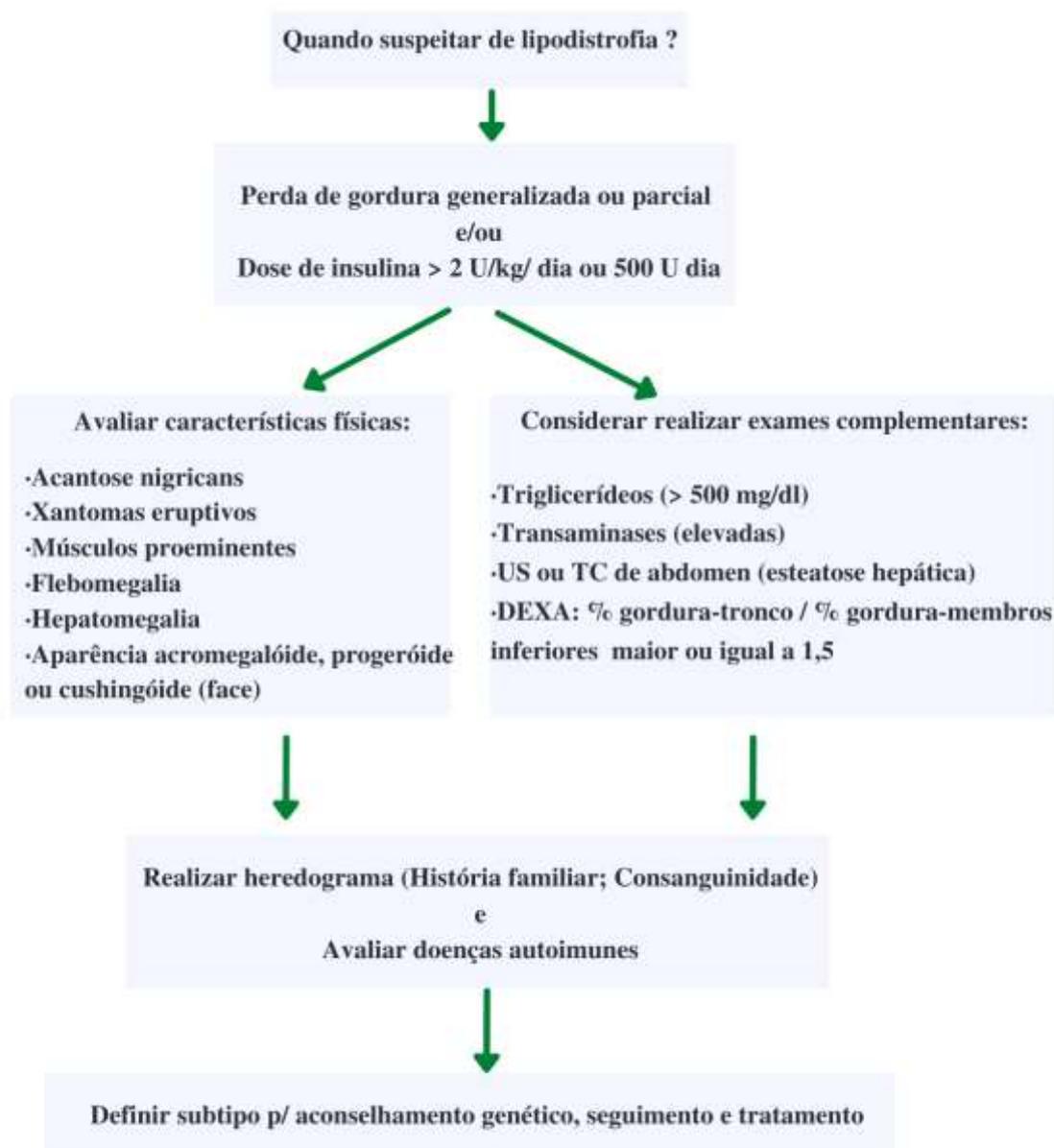


Fonte: adaptado da *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), 2010*.

DM- Diabetes Mellitus; DMG- Diabetes Mellitus Gestacional; TOTG: teste oral de tolerância à glicose

Por fim, na seção “**LIPOSTROFIAS**”, é apresentado o quadro 20 com as principais características de suspeita de lipostrofia, realizado a partir de 3 referências bibliográficas, além de fluxograma de avaliação de suspeição de lipodistrofia em pacientes com DM (FLUXOGRAMA 10). Neste último, é dado ênfase a informar o profissional de saúde quando suspeitar e o que deve ser investigado na avaliação clínica e complementare destes indivíduos.

FLUXOGRAMA 10 - Avaliação de suspeição de lipodistrofia em pacientes com DM



Fonte: adaptado de BROWN et al, 2016; HANDELSMAN et al. (2013); Posicionamento oficial SBD nº06/2019;

DM – diabetes mellitus; US - ultrassom; TC - tomografia computadorizada; DEXA- dual energy x-ray absorptiometry;
U - unidades

Quadro 20 – Características clínicas de suspeição de Lipodistrofia.

Característica clínica principal
<ul style="list-style-type: none"> • Perda ou ausência de gordura corporal subcutânea de forma parcial ou generalizada.
Característica clínicas de lipodistrofia familiar parcial
<ul style="list-style-type: none"> • Perda de gordura corporal subcutânea, com início em torno ou logo após a puberdade, acometendo extremidades e/ou região glútea (poupa/ acumula gordura em face e abdomen)
Características clínicas de apoio
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de DM com evidência de resistência grave à insulina (necessidade ≥ 2 U/kg/dia, ou atualmente usando 500 U/ dia, acantose nigricans, SOP) • Hipertrigliceridemia ($> 500\text{mg/ dl}$ ou $> 250 \text{ mg/dl}$ após medicação, dieta e exercício ou história de pancreatite secundária) • Evidência de esteatose hepática ou esteato-hepatite: <ul style="list-style-type: none"> - Hepatomegalia e/ ou elevação de transaminases na ausência de doença hepática conhecida; - Evidência radiográfica de esteatose hepática. • História familiar de aparência física semelhante e/ou história de perda de gordura • Aparência acromegalóide ou progeróide • Musculatura proeminente, xantomas eruptivos, e flebomegalia (veias dilatadas) nas extremidades • Medida de dobra cutânea (coxa face anterior) com espessura < 10 e < 22 mm pra homens e mulheres adultos, respectivamente. • Hiperfagia desproporcional (não consegue parar de comer, acorda para comer, briga por comida) • Hipogonadismo secundário em homem ou amenorréia primária/secundária em mulheres

Fonte: adaptado de BROWN et al, 2016; HANDELSMAN et al. (2013); Posicionamento oficial SBD nº06/2019;

DM – diabetes mellitus; SOP – síndrome dos ovários policísticos, DEXA- dual energy x-ray absorptiometry

5. APLICABILIDADE CLÍNICA

O DM é uma das doenças responsáveis pelo aumento do uso dos serviços de saúde pública e conseqüentemente, pelo aumento dos custos, em geral devido às comorbidades associadas. Tais comorbidades afetam a capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida dos indivíduos. Além dos distúrbios micro e macrovasculares, o diabetes tem contribuído para agravar, de forma direta ou indireta, doenças do sistema digestório, sistema musculoesquelético, na função cognitiva e na saúde mental (ROSA et al., 2014).

Os indivíduos acometidos por esta doença tendem a apresentar uma importante sobrecarga financeira, devido aos gastos com medicações (insulina, antidiabéticos orais e outros), maiores taxas de hospitalizações e perda da autonomia e qualidade de vida. Assim como os indivíduos, os sistemas de saúde também são impactados com a maior utilização dos serviços de saúde e cuidados prolongados devido complicações crônicas, como hipertensão, insuficiência renal, cegueira, problemas cardíacos e o pé-diabético (*AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022*).

Dessa forma, a prevenção e o diagnóstico precoce são estratégias muito importantes para minimizar esse impacto na saúde dos indivíduos e nos sistemas. A aplicabilidade clínica deste protocolo será disponibilizar uma ferramenta para o especialista, o clínico generalista e os demais profissionais de saúde envolvidos na atenção primária, com o intuito de facilitar a triagem e diagnóstico dos pacientes. Os fluxogramas e quadros trazem importantes informações com linguagem objetiva e didática, que podem ser aplicadas na prática clínica, visando guiar o atendimento e diminuir as taxas de diagnóstico tardio.

6. CONCLUSÃO

A criação deste protocolo com fluxogramas, quadros e figuras trouxe uma nova ferramenta de acesso à informação sobre rastreamento e diagnóstico do DM aos profissionais da saúde. Cada vez mais é necessário a elaboração de materiais complementares com informações atualizadas e com linguagem clara e objetiva sobre assuntos presentes no cotidiano da prática clínica.

Este trabalho produziu fluxogramas autorais, baseados na literatura e na experiência dos autores, por meio de uma análise crítica do sistema público de saúde e da vulnerabilidade socioeconômica da maioria da população, trouxe também exemplos de condutas alternativas em casos raros, e orientações de como proceder com a investigação etiológica do DM na ausência de testes de difícil acesso.

A redução no atraso do reconhecimento da doença e a identificação de sua etiologia podem implicar em mudanças na terapêutica e no prognóstico do DM, além de direcionar o aconselhamento familiar dos pacientes acometidos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHENBACH, Peter *et al.* Natural history of type 1 diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 54 Suppl 2, p. S25-31, 2005.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Tests of Glycemia in Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 26, n. suppl_1, p. s106–s108, 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 45, n. Supplement_1, p. S17–S38, 2022.

AYDIN, Suleyman. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. **Peptides**, [s. l.], v. 72, p. 4–15, 2015.

BANDAY, Mujeeb Z; SAMEER, Aga S; NISSAR, Saniya. Pathophysiology of diabetes: An overview. **Avicenna Journal of Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 04, p. 174–188, 2020.

BELHIBA, O. *et al.* Research of anti-GAD and anti-IA2 autoantibodies by ELISA test in a series of Moroccan pediatric patients with diabetes type 1. **African Health Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 1337–1343, 2020.

BHATTY, Afreen *et al.* Association of Zinc Transporter-8 Autoantibody (ZnT8A) with Type 1 Diabetes Mellitus. **Cureus**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/28452-association-of-zinc-transporter-8-autoantibody-znt8a-with-type-1-diabetes-mellitus>. Acesso em: 15 mar. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus**. [S. l.]: Secretaria de Políticas de Saúde, 2002.

BROOME, David T. *et al.* Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 106, n. 1, p. 237–250, 2021.

BUZZETTI, Raffaella *et al.* Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. **Diabetes**, [s. l.], v. 69, n. 10, p. 2037–2047, 2020.

CESARINI, Paulo Roberto *et al.* Prevalência dos marcadores imunológicos Anti-GAD e Anti-IA2 em parentes de primeiro grau de diabéticos do tipo 1 em amostra da população da Grande São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 395–400, 2003.

ÇETINKAYA ALTUNTAŞ, Seher *et al.* HbA1c level decreases in iron deficiency anemia. **Wiener klinische Wochenschrift**, [s. l.], v. 133, n. 3–4, p. 102–106, 2021.

CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. Type 2 diabetes. **The Lancet**, [s. l.], v. 389, n. 10085, p. 2239–2251, 2017.

CHEN, Melinda E.; AGUIRRE, Rebecca S.; HANNON, Tamara S. Methods for Measuring Risk for Type 2 Diabetes in Youth: the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). **Current Diabetes Reports**, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 51, 2018.

DICKSON, Lynnsay M. *et al.* The impact of differences in plasma glucose between glucose oxidase and hexokinase methods on estimated gestational diabetes mellitus prevalence. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 7238, 2019.

DING, Lin *et al.* Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes: 糖化血红蛋白与糖尿病诊断. **Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 365–372, 2018.

EIZIRIK, Décio L.; PASQUALI, Lorenzo; CNOP, Miriam. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. **Nature Reviews. Endocrinology**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 349–362, 2020.

ELMAOĞULLARI, Selin *et al.* Prevalence of ZnT8 Antibody in Turkish Children and Adolescents with New Onset Type 1 Diabetes. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 108–112, 2018.

ENGIN, Atila; ENGIN, Ayse Basak (org.). **Obesity and Lipotoxicity**. 1st ed. 2017ed. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer, 2017. (Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 960).

EYTH, Emily; BASIT, Hajira; SMITH, Carrie J. Glucose Tolerance Test. *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. *E-book*. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532915/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

FAYFMAN, Maya; PASQUEL, Francisco J.; UMPIERREZ, Guillermo E. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. **The Medical Clinics of North America**, [s. l.], v. 101, n. 3, p. 587–606, 2017.

FAYYAZ, Beenish; REHMAN, Hafiz J.; MINN, Hmu. Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 18–21, 2019.

FELÍCIO, João. **Urgências em endocrinologia e metabolismo: diagnóstico e tratamento na criança, no adulto e na gestante**. 1. ed. Belém: Ed.ufpa, 2018.

FERNANDEZ-RUIZ, Rebeca *et al.* Protein Tyrosine Phosphatase-1B Modulates Pancreatic β -cell Mass. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. e90344, 2014.

FRANKE, Bernd; GALLOWAY, Tamara S.; WILKIN, Terry J. Developments in the prediction of type 1 diabetes mellitus, with special reference to insulin autoantibodies. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 395–415, 2005.

FROMMER, Lara; KAHALY, George J. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 12, p. 618213, 2021.

GALICIA-GARCIA, Unai *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 17, p. E6275, 2020.

GANANN, Rebecca; CILISKA, Donna; THOMAS, Helen. Expediting systematic reviews: methods and implications of rapid reviews. **Implementation Science**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 56, 2010.

GEORGIEVA, Zoya; PARTON, Matthew. Cerebellar ataxia and epilepsy with anti-GAD antibodies: treatment with IVIG and plasmapheresis. **BMJ case reports**, [s. l.], v. 2014, p. bcr2013202314, 2014.

GHORBANI, Ahmad; SHAFIEE-NICK, Reza. Pathological consequences of C-peptide deficiency in insulin-dependent diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 145–150, 2015.

HABY, Michelle M. *et al.* What are the best methodologies for rapid reviews of the research evidence for evidence-informed decision making in health policy and practice: a rapid review. **Health Research Policy and Systems**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 83, 2016.

HALL, Elin *et al.* Glucolipototoxicity Alters Insulin Secretion via Epigenetic Changes in Human Islets. **Diabetes**, [s. l.], v. 68, n. 10, p. 1965–1974, 2019.

HE, Qiong *et al.* S1P Signaling Pathways in Pathogenesis of Type 2 Diabetes. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2021, p. 1341750, 2021.

HSIA, Daniel S. *et al.* Implications of the Hemoglobin Glycation Index on the Diagnosis of Prediabetes and Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 105, n. 3, p. dgaa029, 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. Brussels: IDF, 2021.

JANONI, Jorge A. **Glicose Hexoquinase**. [S. l.]: Kovalent do Brasil Ltda., 2015.

JIA, Ke-ke; ZHANG, Jie. Evaluation of five routine glucose methods on an Olympus AU5400 analyzer using the CDC hexokinase reference method. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 361–364, 2010.

KALTENTHALER, Eva *et al.* The use of rapid review methods in health technology assessments: 3 case studies. **BMC medical research methodology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 108, 2016.

KARSLIOGLU FRENCH, Esra; DONIHI, Amy C; KORYTKOWSKI, Mary T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. **BMJ**, [s. l.], p. l1114, 2019.

KHETAN, Aditya K.; RAJAGOPALAN, Sanjay. Prediabetes. **The Canadian Journal of Cardiology**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 615–623, 2018.

KOLB, Hubert; MARTIN, Stephan. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. **BMC medicine**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 131, 2017.

KRISCHER, Jeffrey P. *et al.* Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 40, n. 9, p. 1194–1202, 2017.

LANDREH, Michael; JÖRNVALL, Hans. Biological activity versus physiological function of proinsulin C-peptide. **Cellular and molecular life sciences: CMLS**, [s. l.], v. 78, n. 3, p. 1131–1138, 2021.

LEBOVITZ, Harold E.; BANERJI, Mary Ann. Ketosis-Prone Diabetes (Flatbush Diabetes): an Emerging Worldwide Clinically Important Entity. **Current Diabetes Reports**, [s. l.], v. 18, n. 11, p. 120, 2018.

LEMELMAN, Michelle Blanco; LETOURNEAU, Lisa; GREELEY, Siri Atma W. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. **Clinics in Perinatology**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 41–59, 2018.

LESSEY, Gayatri; STAVROPOULOS, Konstantinos; PAPADEMETRIOU, Vasilios. Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. **Vascular Health and Risk Management**, [s. l.], v. 15, p. 365–373, 2019.

LOUNICI BOUDIAF, A. *et al.* Could ZnT8 antibodies replace ICA, GAD, IA2 and insulin antibodies in the diagnosis of type 1 diabetes?. **Current Research in Translational Medicine**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 1–7, 2018.

MAGNUS, Maria C. *et al.* Paternal and maternal obesity but not gestational weight gain is associated with type 1 diabetes. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 417–426, 2018.

MALTA, Deborah Carvalho *et al.* Prevalence of diabetes mellitus as determined by glycated hemoglobin in the Brazilian adult population, National Health Survey. **Revista Brasileira De Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 22Suppl 02, n. Suppl 02, p. E190006.SUPL.2, 2019.

MANTO, Mario; MITOMA, Hiroshi; HAMPE, Christiane S. Anti-GAD Antibodies and the Cerebellum: Where Do We Stand?. **Cerebellum (London, England)**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 153–156, 2019.

NAKAJIMA, Hideto *et al.* Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type I diabetes mellitus. **Journal of Neuroimmunology**, [s. l.], v. 317, p. 84–89, 2018.

NAYAK, Sapna *et al.* Neonatal Diabetes Mellitus: Novel Mutations. **Indian Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 88, n. 8, p. 785–792, 2021.

NEGRATO, C. A. *et al.* Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: A nationwide survey: Diagnosis of Type 1 diabetes in Brazil. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 9, p. 1142–1147, 2012.

NERTHIGAN, Yowan *et al.* Glucose oxidase assisted visual detection of glucose using oxygen deficient α -MoO₃-x nanoflakes. **Microchimica Acta**, [s. l.], v. 185, n. 1, p. 65, 2018.

NETTO, Augusto Pimazoni *et al.* Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 45, n. 1, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000100007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 15 mar. 2022.

NORRIS, Jill M.; JOHNSON, Randi K.; STENE, Lars C. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 226–238, 2020.

ODELL, Ian D.; COOK, Deborah. Optimizing direct immunofluorescence. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, [s. l.], v. 1180, p. 111–117, 2014.

PIHOKER, Catherine *et al.* Autoantibodies in diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 54 Suppl 2, p. S52-61, 2005.

PLOWS, Jasmine F. *et al.* The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 11, p. E3342, 2018.

PRIMAVERA, Marina; GIANNINI, Cosimo; CHIARELLI, Francesco. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, p. 248, 2020.

REGNELL, Simon E.; LERNMARK, Åke. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 60, n. 8, p. 1370–1381, 2017.

REWERS, Marian; LUDVIGSSON, Johnny. Environmental risk factors for type 1 diabetes. **The Lancet**, [s. l.], v. 387, n. 10035, p. 2340–2348, 2016.

RODRIGUEZ-SEGADE, Santiago *et al.* Prediabetes defined by HbA1c and by fasting glucose: differences in risk factors and prevalence. **Acta Diabetologica**, [s. l.], v. 56, n. 9, p. 1023–1030, 2019.

ROSA, Roger *et al.* Estimated hospitalizations attributable to Diabetes Mellitus within the public healthcare system in Brazil from 2008 to 2010: study DIAPS 79. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 222–230, 2014.

SACKS, David B. *et al.* Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 57, n. 6, p. e1–e47, 2011.

SILVA, Maria Elizabeth Rossi da; MORY, Denise; DAVINI, Elaine. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 166–180, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES *et al.* **Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018. Atualização sobre hemoglobina glicada**

(A1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. [S. l.: s. n.], 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA / MEDICINA LABORATORIAL. Coleta e preparo da amostra biológica. *In: RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA / MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML)*. Barueri: Manole, 2020. p. 594.

SUMITA, Nairo M. As interferências e as limitações metodológicas na dosagem da hemoglobina glicada (A1C). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 48, n. 5, p. 312–312, 2012.

SZMUILOWICZ, Emily D.; JOSEFSON, Jami L.; METZGER, Boyd E. Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 479–493, 2019.

TAM, Wing Hung *et al.* In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 679–686, 2017.

THOMAS, Nicholas J. *et al.* Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 62, n. 7, p. 1167–1172, 2019.

TRICCO, Andrea C. *et al.* A scoping review of rapid review methods. **BMC medicine**, [s. l.], v. 13, p. 224, 2015.

URBANOVÁ, Jana *et al.* Identification of MODY among patients screened for gestational diabetes: a clinician's guide. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 302, n. 2, p. 305–314, 2020.

VILLAR, Lúcio. Diabetes Melito e Gestação. *In: ENDOCRINOLOGIA CLÍNICA*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2021. p. 1246–1249.

WAERNBAUM, Ingeborg; DAHLQUIST, Gisela; LIND, Torbjörn. Perinatal risk factors for type 1 diabetes revisited: a population-based register study. **Diabetologia**, [s. l.], v. 62, n. 7, p. 1173–1184, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes (HEARTS - D)**. [S. l.]: WHO / UCN / NCD, 2020.

YAHAYA, T. O.; ANYEBE, D. A. Genes predisposing to neonatal diabetes mellitus and pathophysiology: Current findings. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 543–553, 2020.

YANG, Lin *et al.* The diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) for type 1 diabetes in Chinese. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 579–584, 2010.

YAZDANPANA, Sara *et al.* Evaluation of glycosylated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review.

Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, [s. l.], v. 54, n. 4, p. 219–232, 2017.

ZAJDENVERG, Lenita *et al.* Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. *In*: BERTOLUCI, Marcello Casaccia *et al.* **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. ed. [S. l.]: Conectando Pessoas, 2022. *E-book*. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-e-diagnostico-da-hiperglicemia-na-gestacao/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews. Endocrinology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 88–98, 2018.

ZIEGLER, Anette G. *et al.* Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. **JAMA**, [s. l.], v. 309, n. 23, p. 2473, 2013.

8 ANEXO A - PROJETO: CRIAÇÃO E VALIDAÇÃO DE PROTOCOLOS DE INTERVENÇÕES ASSOCIADAS PARA CONTROLE DO DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

O coordenador do projeto é professor titular da Universidade Federal do Pará (UFPA), coordenador da disciplina endocrinologia na Universidade Federal do Pará (UFPA), coordenador do Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico em Diabetes (PPGDIABETES/UFPA). Realizou doutorado na Escola Paulista de Medicina, avaliando complicações crônicas do diabetes – apresentando como principais achados os efeitos do melhor controle glicêmico na reversão da hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FELÍCIO et al, 2000) e a associação da variabilidade pressórica com a retinopatia (FELÍCIO et al, 2007) e a miocardiopatia diabética (FELÍCIO et al, 2006). Posteriormente, em 2010, apresentou a variabilidade pressórica como preditora da doença renal do diabetes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FELÍCIO et al, 2010). Ingressou como professor da disciplina de Endocrinologia da UFPA em 1998, onde desenvolve os projetos de extensão na área de diabetes, são eles “Assistência Integral ao Paciente Diabético da Comunidade Amazônica” realizando assistência de mais de 6000 pacientes diabéticos por ano e orientando alunos em projetos de extensão e iniciação científica. A partir deste ponto, fez parte, como representante da região Norte, dos projetos “Avaliação da Assistência Médica aos indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 no Brasil”, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Diabetes e de outros estudos multicêntricos financiados pelo CNPq, que resultaram em várias publicações internacionais (GROSS et al, 2011; VIANA et al, 2013; DAVISON et al, 2014; DE SOUZA et al, 2015; FELÍCIO et al, 2015). Como consequência, desde 2008, faz parte do grupo de estudo nacional *Brazilian Diabetes Study Group* que já gerou 12 publicações internacionais. Além disso, desde então, orientou 23 alunos de iniciação científica, 22 de extensão, 16 trabalhos de conclusão de curso e 19 trabalhos de conclusão de especialização. Atualmente orienta três bolsistas de iniciação científica, dois de extensão, e dois trabalhos de conclusão de curso. Além disso, atua como preceptor na residência de Endocrinologia e Metabologia da UFPA desde o princípio, contribuiu para formação de mais de 25 endocrinologistas. Nesse período, foi criado também o Centro Público de Pesquisa Clínica em Endocrinologia da UFPA, que atua principalmente na área de diabetes - gerando trabalhos sobre doença renal do

diabetes (PARVING et al,2012; BAKRIS et, 2008), sobre risco cardiovascular no paciente diabético (NEAL et al, 2017; MARSO et al, 2016) e avaliação de novos tratamentos do diabetes (BOWERING et al, 2012), no qual atuou como investigador principal de projetos de pesquisa vinculados a Fundação de Amparo e Desenvolvimento da Pesquisa (FADESP), a qual é a fundação de apoio da Universidade Federal do Pará, e outras instituições. Professor Felício atua desde o início do centro como pesquisador principal coordenando todas as pesquisas e pesquisadores no centro. Além das publicações oriundas das pesquisas, o centro também contribui para iniciação à pesquisa e formação de pesquisadoras, durante sua existência já foram desenvolvidos 30 estágios remunerados nas áreas de biologia, biomedicina, recursos humanos e medicina. A pesquisa clínica já foi submetida a duas autorias pelo U.S Food & Drug Administration (FDA)-anos de 2016 e 2018- nas quais o centro foi elogiado pelo seu trabalho. Na editora da Universidade Federal do Pará, publicou duas edições do livro: Urgências em endocrinologia e metabolismo: Diagnóstico e Tratamento na criança, no adulto e na gestante. (2. ed., 2018; 1ed, 2008). Em 2011, ingressou na Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas (doutorado) como membro do colegiado, e desde então iniciou a orientação de mestrados e doutorandos, tendo concluído a orientação de nove mestrados e dois doutorados e estando com mais quatro doutorados em andamento, em conjunto com pesquisadores das ciências básicas, com o intuito de fazer a relação entre as áreas, e desenvolver inovação para a área de complicações crônicas do diabetes. Desde 2014, iniciou estudo sobre os possíveis efeitos da vitamina D sobre o diabetes, que resultou em publicação de cinco artigos (FELICIO et al, 2016; FELICIO et al, 2017; FELICIO et al, 2018, QUEIROZ et al, 2020; QUEIROZ et al, 2020) e também contribuiu para autoria em capítulo de livro: Qualidade de vida dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1, de livro publicado em livro da Sociedade Brasileira de Diabetes: Diabetes tipo 1 no Brasil (2019). Em 2019 foi aprovado no CAPES o primeiro mestrado profissional em diabetes do Brasil na Universidade Federal do Pará - Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes (PPGDIABETES/ UFPA – onde exerce atividade de coordenador. O mestrado iniciou em 2020, e no momento há 20 mestrados matriculados.

A equipe também é composta por 3 professoras da UFPA, membros do PPGDIABETES, médicas endocrinologistas, uma fisioterapeuta, uma nutricionista com experiência em diabetes e comportamento; e um psicólogo com vasta experiência

em saúde coletiva e em gestão em saúde. O grupo tem experiência em diabetes e em educação em saúde que os habilita para um projeto intervencionista com objetivo de melhorar os indicadores de saúde relacionados ao DM2 na atenção primária à saúde.

2. JUSTIFICATIVA DO PROJETO INCLUINDO A RELEVÂNCIA DO PROJETO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO OU DE INOVAÇÃO;

Atualmente, cerca de 465 milhões de pessoas são acometidas pelo diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sua prevalência está em crescimento, estima-se que o número de pessoas diabéticas em todo o mundo chegue a 700 milhões em 2045. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). No Brasil, o diabetes mellitus tipo 2, também apresenta alta prevalência. Em 2017, foram estimados 12,5 milhões de portadores desta doença no país, e a incidência crescente faz com que sejam previstos 20,3 milhões de indivíduos com DM2 no Brasil em 2045 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Além de relevância pela abrangência populacional, destaque-se a elevada morbimortalidade resultante, uma vez que o DM2 é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte no Brasil (BRASIL, 2017).

Adicionalmente, os impactos individuais e coletivos causados por esta doença são de grande relevância (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). O DM2 e suas complicações reduzem a qualidade de vida, tempo de vida economicamente ativo, dias trabalhados, aumenta a necessidade de afastamentos e incapacidades. Por ser uma doença de alta prevalência, apresenta grandes repercussões sobre as políticas de Saúde Pública, uma vez que estima-se que as internações em decorrência do Diabetes e condições relacionadas custaram R\$463 milhões aos cofres públicos em 2014, representando 4,3% dos custos totais de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (ROSA et al, 2018).

Neste sentido, o HIPERDIA foi instituído em 2008 e a farmácia popular com liberação gratuita de medicamentos para DM2 em 2004, ambos com objetivo de otimizar o controle da hipertensão arterial sistêmica e do DM2 (BRASIL, 2020).

Entretanto, apesar de tais esforços governamentais, o DM2 ainda se apresenta subdiagnosticado na população brasileira, aumentando a incidência de suas

complicações. Entre os portadores, 50% desconhecem o diagnóstico, sendo feito na maioria das vezes por exames de rotina e de forma tardia (GROSS et al, 2002; COSTA et al, 2011). Adicionalmente, estudos que avaliaram pacientes da atenção primária verificaram baixa incidência de metas glicêmicas no alvo contribuindo para os impactos negativos desta condição (ASSUNÇÃO, SANTOS e GIGANTE, 2001).

A gravidade do DM2 e complicações associadas justificam a necessidade de inovar ao modelo presente medidas de intervenção práticas e de baixo custo que possam impactar significativamente na redução das consequências negativas dessas patologias. Neste sentido, tem-se como objetivo avaliar as lacunas atuais, implementar protocolos de rastreio diagnóstico, orientações, controle glicêmico e de triagem de complicações do DM2 na atenção primária à saúde.

O desenvolvimento de protocolos de intervenção no controle do diabetes contribuirá para obtenção de maior conhecimento da situação atual da assistência ao paciente com DM2, em especial detecção dos principais fatores que dificultam o controle glicêmico destes. Adicionalmente, permitirá aos profissionais da Saúde adoção de ferramentas que possam ajudar a aumentar o número de pacientes diagnosticados com DM, melhorar os níveis glicêmicos e adesão ao tratamento, iniciar rastreio de complicações crônicas da doença, identificar indivíduos que necessitem de atenção secundária ou terciária.

3. OBJETIVO GERAL;

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes Mellitus tipo 2.

Objetivos específicos:

Avaliar a efetividade do modelo atual de atenção ao diabetes mellitus tipo 2 em unidade de atenção primária estudada.

Criar e validar protocolos para rastreio do DM2 e suas complicações.

Criar e validar protocolos para controle glicêmico do Diabetes Mellitus tipo 2

Avaliar o impacto dos protocolos sobre os indicadores de saúde locais.

4. DESFECHOS, INDICADORES E METAS A SEREM ALCANÇADAS, COM A DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PARA O CUMPRIMENTO DOS OBJETIVOS E METAS DO PROJETO;

Por meio da criação e validação dos protocolos espera-se alcançar os seguintes desfechos:

1. Melhorar o controle do diabetes visando a redução em pelo menos 10% da hemoglobina glicada e da glicemia de jejum dos pacientes acompanhados na unidade.
2. Treinamento de cem por cento dos profissionais de saúde de Unidade Básica de Saúde (UBS) e agentes de saúde da comunidade quanto a triagem de diabetes, avaliação de adesão ao tratamento e rastreamento de suas complicações crônicas.
3. Aumentar em 50% número de pessoas encaminhadas para rastreio de diabetes mellitus tipo 2 por meio de triagem de indivíduos com fatores de risco, os quais serão submetidos a exames de glicemia e hemoglobina glicada.
4. Redução do absenteísmo às consultas em pelo menos 10% com a equipe de saúde.
5. Melhorar aderência em pelo menos 5% às medicações dispensadas pela farmácia da Unidade de Saúde.
6. Aumento em 50% da identificação dos pacientes com diabetes mellitus com complicações crônicas como nefropatia, retinopatia, neuropatia diabética, orientar prevenção e autocuidado e encaminhar aqueles em risco ou já acometidos à rede de atenção secundária à saúde.

5) MÉTODO;

- **Desenho do estudo:** será realizado um estudo populacional, intervencionista, prospectivo na Unidade Básica de Saúde da Condor
- **Local:** Unidade Básica de Saúde da Condor - Distrito D'água
- **Amostra :** 100 pacientes.
- **Período:** janeiro/ 2021 a dezembro/2022
- **Etapas :**

a. Primeira Etapa: avaliação da efetividade do modelo de atenção no controle da DM na APS.

Nesta etapa serão verificados os dados sócio-demográficos e os dados da unidade de saúde como: média de sujeitos encaminhados para rastreio de diabetes, número de diagnóstico de diabetes mellitus, avaliação do controle do diabetes mellitus (através de glicemia e hemoglobina glicada), dados antropométricos dos pacientes, média de diagnósticos de complicações do DM2 e de encaminhamentos ao serviço de referência. Os dados serão acessados através dos documentos fontes da unidade e serão considerados como indicadores pré-intervenção. Além disso, será aplicado um questionário para os pacientes com DM2 (APÊNDICE A) e para os profissionais de saúde (APÊNDICE B) com objetivo de identificar as principais dificuldades apresentadas no modelo da unidade.

b. Segunda Etapa: Elaboração protocolos e material educativo

Com base na identificação dos principais fatores de dificuldade do modelo de atenção na unidade, somado a literatura serão elaborados protocolos para os profissionais de saúde e para os pacientes diabéticos com objetivo de melhorar o modelo de atenção em diabetes na APS.

Os protocolos que serão criados:

1- Protocolo de rastreio e diagnóstico do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo com objetivo de orientar como identificar a população de risco para DM2, encaminhamento e solicitação de exames para possibilitar diagnóstico precoce adaptando para a realidade da APS. Inovação do protocolo: criar fluxo simples e funcional de encaminhamento, realização de exames , consulta e orientação dessa população.

2- Protocolo de controle do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo didático e prático que possa auxiliar no contexto e com as medidas possíveis na APS no controle do DM2, desde conduta medicamentosa, como orientações para modificação do estilo de vida (alimentação e atividade física). Inovação do protocolo:

fluxograma adaptado para as medicações e exames disponíveis na atenção primária à saúde.

3- Protocolo de Insulinoterapia. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo com orientações de como iniciar e titular a dose da insulinoterapia, e como ensinar o paciente a aplicação e o auto-cuidado relacionado a esta terapia. Inovação do protocolo: simplificar a prescrição e titulação de dose de insulina dos pacientes para que o esquema preconizado consiga ser alcançado mesmo na atenção básica.

4- Protocolo de Rastreamento de Complicações do DM2. Público-alvo: profissionais de saúde. Protocolo para orientar de maneira exequível o rastreamento de neuropatia periférica, doença renal do diabetes e neuropatia autonômica cardiovascular. Inovação do protocolo: acessibilidade do rastreamento através de exame clínico e laboratorial factíveis a serem realizados na APS, cronograma individual de rastreamento de complicações, instituição do dia de rastreamento de complicações dentro da Rede de Atenção às Doenças Crônicas.

5- Protocolo de dispensação de medicamentos para DM2. Público-alvo: profissionais da área de saúde. Protocolo para otimizar a dispensação dos medicamentos para DM2, inclusive com protocolo para controle da frequência de dispensação dos medicamentos. Inovação do protocolo: garantir a entrega de medicamento pela equipe de saúde, controle do comparecimento para dispensação de medicamentos como ferramenta de controlar aderência.

6- Cartilha para pacientes diagnosticados com DM2. Público- alvo: pacientes com DM2. Cartilha com orientações gerais para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo cuidados com os pés, possíveis efeitos colaterais dos medicamentos mais utilizados. Inovação: cartilha adaptada para a realidade socioeconômica da população.

7- Manual nutricional para paciente com DM2. Público-alvo: pacientes com DM2. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica e cultural da população.

8- Manual para paciente sobre aplicação de insulina. Público-alvo: pacientes com DM2. Manual com orientações em linguagem acessível com instruções sobre

armazenamento, aplicação, descarte e mistura da insulina, assim como orientações sobre identificação e conduta nas hipoglicemias. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica da população.

9- Manual sobre atividade física para paciente com DM2. Público-alvo: pacientes com DM2. Manual com orientações sobre as atividades físicas para os pacientes, e os cuidados específicos dessas atividades para os pacientes com diabetes. Inovação: manual adaptado para a realidade socioeconômica e cultural da população.

c. Terceira Etapa: Implementação dos protocolos

Nesta etapa, os protocolos serão apresentados a equipe da unidade de saúde que será dividida de acordo com as suas funções e haverá treinamento sobre os protocolos de maneira interativa com momento prévio teórico e acompanhamento prático da implementação dos protocolos.

O treinamento teórico será realizado através de reuniões interativas com os profissionais de saúde da unidade com duração de cerca de quatro horas para cada protocolo. Após, será realizada supervisão prática de pelo menos seis horas por profissional de cada protocolo.

d. Quarta Etapa: Avaliação dos indicadores após implantação do protocolo e adaptação.

Nesta etapa os indicadores avaliados antes da implementação dos protocolos serão avaliados novamente para mensurar a efetividade dos protocolos. A equipe e os pacientes serão entrevistados sobre a experiência com os protocolos.

Após análise dos resultados e da entrevista, os protocolos serão adaptados para fins de melhoria e melhor aplicabilidade em larga escala.

e. Quinta Etapa: Levantamento dos custos para expansão

Levantamento dos custos em saúde minimizados pela implementação do protocolo e os custos de sua implantação em larga escala na APS.

5) CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

- **Critérios de inclusão**

1- População residente na área de abrangência da Unidade Básica de Saúde da Condor e que aceitem participar do projeto.

2- Profissionais de saúde que atuem na Unidade Básica de Saúde da Condor e que aceitem participar do projeto.

3- Idade acima de 18 anos

- **Critérios de exclusão**

1- Recusa em participar do projeto.

2- Para população residente na área da UBS: expectativa de mudança de residência fora da área da unidade nos próximos 24 meses do início da pesquisa.

3- Para os profissionais de saúde: previsão de não trabalhar na UBS nos próximos 24 meses do início da pesquisa.

4 - Profissionais que não estejam dispostos a participar do treinamento dos protocolos.

6) ANÁLISE CRÍTICA DAS POSSÍVEIS DIFICULDADES E RESPECTIVAS AÇÕES PARA SUPERAR OS POSSÍVEIS OBSTÁCULOS.

A fim de que a infraestrutura não seja um obstáculo para os objetivos do protocolo, todos esses serão adequados para a estrutura existente de modo que sejam de execução factível. Será dada prioridade a avaliação dos exames disponíveis para o controle do diabetes, cuja melhoria é o objetivo principal da implantação desse protocolo.

Nas etapas iniciais do projeto é possível que haja dificuldade em adesão a população no rastreio para o diagnóstico do DM2, visto que em sua grande maioria o grupo de risco é assintomático, portanto pode não comparecer a unidade para rastreio do DM2, esse obstáculo será superado com orientação e reforço; orientação sobre a necessidade de ir a unidade e o porque do diagnóstico precoce, e o reforço com o acompanhamento das pessoas encaminhadas e retorno a encaminhar aqueles que não compareçam.

Quanto aos profissionais de saúde as possíveis dificuldades em realizar e manter os protocolos serão sanadas com educação continuada e acompanhamento prático da execução dos protocolos. Assim como após a implantação dos protocolos será feita uma avaliação para verificar os obstáculos em sua execução e resolvê-los.

7) ASPECTOS ÉTICOS;

Trabalho aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Os riscos de quebra de sigilo serão minimizados pela assinatura do termo de compromisso dos pesquisadores, por meio do qual todos se comprometeram por escrito a manter absoluto sigilo sobre os dados coletados e usá-los exclusivamente para fins de pesquisa científica, seguindo todas as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, estabelecida pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução 196/96.

Será solicitado que os pacientes a serem entrevistados ou que venham responder questionários assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C). Da mesma forma, os profissionais da área da saúde que serão treinados nos protocolos deverão assinar outro TCLE (APÊNDICE D).

- **Riscos**

Para os pacientes estudados, o estudo a ser realizado oferece o risco da divulgação de dados pessoais, com possível discriminação, estigmatização e constrangimento a partir do conteúdo revelado. Quanto aos riscos de quebra de privacidade, a fim de preservar o paciente, todo conjunto de informações colhido será exclusivo para a finalidade da pesquisa e não serão utilizados dados que identifiquem o paciente, promovendo, assim, o sigilo das informações, sendo os pesquisadores

responsáveis pelo manejo, análise, arquivamento e acesso exclusivo dos dados pessoais dos pacientes e estes se comprometem a não permitir sua divulgação. Haverá também arquivamento sigiloso dos dados necessários ao estudo por cinco anos.

Para os profissionais da área da saúde, o risco consiste em receber treinamento inadequado nos protocolos de atenção à saúde do paciente diabético, contudo tal risco será minimizado, uma equipe com ampla experiência em diabetes promoverá o treinamento desses profissionais e supervisionará a implantação dos protocolos.

Há, para os investigadores, o risco de publicação de dados não confiáveis devido interpretação equivocada das informações obtidas por meio de entrevistas, questionários e documentos-fonte da Unidade. Para evitar esse risco, o preenchimento destes deverá ser feito de maneira cautelosa sob supervisão da equipe de pesquisa e por meio de revisões periódicas da aplicação dos mesmos.

Em relação à comunidade científica, há o risco da publicação de dados não fidedignos ou enviesados caso o treinamento dos profissionais e/ ou aplicação dos protocolos não sejam corretamente executados.

- **Benefícios**

Para os pesquisadores, os benefícios serão a aquisição de novos conhecimentos quanto ao controle do diabetes na população estudada, bem como elaboração de materiais educativos a serem utilizados no aprimoramento do cuidado desses pacientes e na formação dos profissionais envolvidos na assistência dessa população.

Para os pacientes os benefícios serão o recebimento de informações sobre o diabetes, melhorando assim a educação destes quanto a sua própria doença. E também receberão melhor assistência, tendo em vista que serão acompanhados por profissionais da saúde bem treinados para suas funções.

A comunidade científica também será beneficiada pelo presente trabalho, posto que ele contribuirá com a expansão dos conhecimentos disponíveis sobre o assunto bem como a elaboração de materiais educativos e protocolos. Além disso, novas questões poderão ser levantadas a partir deste trabalho, estimulando a comunidade científica a pesquisar mais sobre o tema.

8) PLANO DE DIVULGAÇÃO DAS AÇÕES E RESULTADOS DECORRENTES DO ESTUDO;

A primeira etapa do trabalho que versa sobre a avaliação do modelo de atenção no que tange ao diabetes será apresentado para os próprios profissionais de saúde da Unidade. No Seminário de Acompanhamento e Avaliação Parcial serão apresentados os resultados parciais do projeto. Após a implantação dos protocolos e avaliação posterior, os dados serão apresentados para os integrantes do corpo de saúde e população abrangida na Unidade de Saúde. Os resultados finais serão reunidos para publicação em manual técnico com ISBN e serão apresentados como dissertação de mestrados dos pós-graduandos que participaram da elaboração e implementação dos protocolos.

9) CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO;

Atividades	Início	Término
Análise dos registros da Unidade e aplicação de questionário / entrevistas que avaliem a efetividade do modelo de atenção ao diabetes em uso na UBS	02/01/2021	31/03/2021
Criação de protocolo para rastreio do DM2, controle glicêmico, adesão ao tratamento e rastreio de complicações crônicas da doença.	01/04/2021	31/05/2021
Treinamento dos profissionais de saúde da UBS para implantação dos protocolos	02/05/2021	31/07/2021

Aplicação dos protocolos criados	01/08/2021	31/01/2022
Análise do impacto da adoção dos protocolos implementados na comunidade estudada.	01/02/2022	30/04/2022
Análise de custo-benefício da aplicação dos protocolos	02/05/2022	31/05/2022
Elaboração de produto técnico (manual, cartilhas)	01/06/2022	30/11/2022
Relatório final do projeto	01/12/2022	31/12/2022

10) PLANO DE FORMAÇÃO E CAPACITAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS, QUANDO COUBER;

A implementação dos protocolos ocorrerá com capacitação da equipe de saúde multiprofissional atuante na área do projeto através de treinamento teórico e prático. Cada protocolo terá treinamento com duração de dez horas, sendo quatro horas de treinamento teórico com aprendizado em equipe e interação com o interlocutor e seis horas de supervisão prática da implantação do protocolo.

11) PRINCIPAL RESULTADO DO PROJETO, ESPECIFICANDO COMO O PRODUTO E/OU PROCESSO GERADO PODERÁ SER UTILIZADO PARA A SAÚDE PÚBLICA DO PAÍS;

O principal resultado esperado do projeto é a melhora do controle glicêmico dos pacientes, além de redução do subdiagnóstico do DM2, e promoção de diagnóstico precoce das complicações desta doença. A partir da implementação dos protocolos com inovações práticas e avaliação dos seus resultados com a expectativa de que eles modifiquem os indicadores de saúde e apresentem melhora na saúde pública. Portanto espera-se padronizar esses protocolos e em seguida expandi-los na APS do município.

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO;

ASSUNCAO, Maria Cecília F; SANTOS, Iná da Silva dos; GIGANTE, Denise P. Atenção primária em diabetes no Sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 35, n. 1, p. 88-95, Feb. 2001 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102001000100013&lng=en&nrm=iso>. access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000100013>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, DF, 2020 (não sei como citar o Farmácia Popular, mas também é Ministério da Saúde).

COSTA, Jorge de Assis et al . Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 16, n. 3, p. 2001-2009, Mar. 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000300034&lng=en&nrm=iso>. access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000300034>.

DAVISON, K. et al. Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. **Nutrition journal**, v. 13, n. 1, p. 19, 2014.

DE SOUZA, A. C. et al. Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes Mellitus: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Health and quality of life outcomes**, v. 13, n. 204, p. 1-9, 2015.

FELÍCIO, KM; SOUZA, A. C. C. B.; ABRAHAO NETO, J. F.; MELO, F. T. C.; [CARVALHO, C. T.](#); ARBAGE, T. P.; BRITO, H. A. R.; PEIXOTO, A. S.; OLIVEIRA, A. F.; RESENDE, F. S.; REIS, S. S.; MOTTA, A. R.B. ; MIRANDA, H. C. ; JANAU, L. C. ; YAMADA, E. S. ; SOARES, J.F . Glycemic variability and insulin needs in patients with

type 1 diabetes mellitus supplemented with vitamin D: a pilot study using continuous glucose monitoring system. **Current Diabetes Review**, v. 14, p. 395-403, 2018.

FELÍCIO, J. S. et al. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 11, p. 1149-1154, 2000.

FELÍCIO, J. S. et al. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus in the different geographical regions of Brazil: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, n. 87, p. 1-9, 2015.

FELÍCIO, J. S. et al. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. **Cardiovascular Diabetology**, v. 5, n. 19, p. 1-7, 2006

FELÍCIO, J. S. et al. Impaired reduction of nocturnal systolic blood pressure and severity of diabetic retinopathy. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 12, n. 3, p. 157-160, 2007.

FELÍCIO, J. S. et al. Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology**, v. 9, n. 36, p. 1-6, 2010.

FELÍCIO, J. S. et al. Vitamin D on early stages of Diabetic Kidney Disease: a cross-sectional study in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in endocrinology**, v. 7, n. 146, p. 1-6, 2016.

FELÍCIO, J. S. et al. Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. **Frontiers in endocrinology**, vol. 8: 199, 2017.

GROSS, Jorge L. et al . Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo , v. 46, n. 1, p. 16-26, Feb. 2002. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000100004&lng=en&nrm=iso>. access on 07 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000100004>.

GROSS, J. L. et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 154, n. 10, p. 672-679, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas 2019** – 9th Edition. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf> Acesso em 12 de agosto de 2020.

NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 644-657, 2017.

MARSO, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p. 311-322, 2016.

QUEIROZ, N. N. M. et al. Vitamin D and PTH: data from a cross-sectional study in an equatorial population. **Endocr Connect**.v.9, n. 7, p. 667-675, 2020.

QUEIROZ, N. N. M. et al. High-dose Cholecalciferol Supplementation Reducing Morning Blood Pressure in Normotensive DM1 Patients. *Current Diabetes Review*, v. 16, p. 1, 2020.

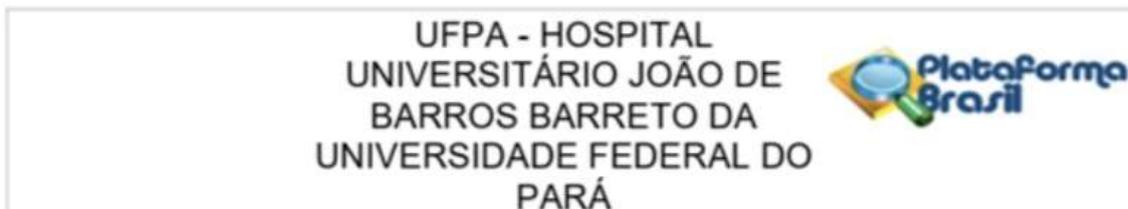
PARVING, H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 23, p. 2204-2213, 2012.

ROSA, Michelle Quarti Machado; ROSA, Roger dos Santos; CORREIA, Marcelo; et al. Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. Diretrizes 2019-2020. CLANAD Editora Científica: São Paulo, 383p., 2019.

VIANA, L. V. et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ open**, v. 3, n. 9, p. e003336, 2013.

9 ANEXO B – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes Mellitus na atenção primária à saúde.

Pesquisador: João Soares Felício

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39536920.5.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.481.093

Apresentação do Projeto:

Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes mellitus na atenção primária à saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes mellitus tipo 2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quebra de privacidade das informações pessoais dos sujeitos envolvidos na pesquisa, contornado com a responsabilidade do pesquisador em assegurar o sigilo das informações obtidas.

Benefícios:

Aquisição de informações sobre o diabetes, melhorando assim, a educação sobre a doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante, uma vez que, pode trazer benefícios à saúde dos sujeitos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos devidamente apresentados.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-8754 **Fax:** (91)3201-8663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

**UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 4.481.003

Recomendações:

Aprovado sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1647351.pdf	26/10/2020 16:58:29		Aceito
Outros	Declaracao_Cumprimentos_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:44:12	João Soares Felício	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Relatorio_infraestrutura_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:43:39	João Soares Felício	Aceito
Folha de Rosto	FR_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:42:34	João Soares Felício	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:44	João Soares Felício	Aceito
Outros	Declaracao_Responsabilidade_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:29	João Soares Felício	Aceito
Outros	Isencao_Onus_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:06	João Soares Felício	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissional_Saude.docx	23/10/2020 09:34:35	João Soares Felício	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V1_09ou2020_Principal.docx	23/10/2020 09:34:28	João Soares Felício	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_protocolo_Profissionais_Saude.docx	23/10/2020 09:34:20	João Soares Felício	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_Protocolo_DM2.docx	23/10/2020 09:33:59	João Soares Felício	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CNPQ.docx	23/10/2020 09:32:01	João Soares Felício	Aceito
Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	23/10/2020	João Soares Felício	Aceito

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 4.481.093

Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	09:31:42	João Soares Felício	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	23/10/2020 09:31:26	João Soares Felício	Aceito
Outros	02_Sumario.docx	23/10/2020 09:31:04	João Soares Felício	Aceito
Outros	01_Informacoes_Gerais.docx	23/10/2020 09:30:37	João Soares Felício	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 22 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA CEP: 66.073-000
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-6754 Fax: (91)3201-6663 E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

10 ANEXO C – APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPQ



Resultado Preliminar

**Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 –
Pesquisa em Doenças Crônicas Não
Transmissíveis e Fatores de Risco Associados**

Propostas RECOMENDADAS quanto ao Mérito Técnico Científico e Classificadas pelo Comitê de Relevância Social fora do limite orçamentário da Chamada

PROCESSO	PROPONENTE
443337/2020-9	Adair Roberto Soares dos Santos
443051/2020-8	Adriana Gomes Magalhães
443206/2020-1	Alessandra da Silva Pereira
442941/2020-0	Alexandra Dias Moreira
443307/2020-2	Amilton Vieira
442531/2020-6	Ana Carolina Bertoletti De Marchi
442083/2020-3	Ana Roberta Vilarouca da Silva
441383/2020-3	André de Oliveira Baldoni
443143/2020-0	Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins
442596/2020-0	Anelise Reis Gaya
442554/2020-6	Beatriz D'Agord Schaan
443137/2020-0	Braulio Henrique Magnani Branco
443284/2020-2	Bruna Eibel
442859/2020-1	Camila Elizandra Rossi
443318/2020-4	Carla Helena Augustin Schwanke
443240/2020-5	Carla Vitola Gonçalves
442971/2020-6	Carlos Alexandre Molena Fernandes
442865/2020-1	Carlos Roberto Galia
442954/2020-4	Cézane Priscila Reuter
443001/2020-0	Cibele Aparecida Crispim
443190/2020-8	Claudia de Souza Lopes
443011/2020-6	Clodoaldo Antônio De Sá
442567/2020-0	Dahan da Cunha Nascimento
442679/2020-3	Dalton Muller Pessoa Filho
442523/2020-3	Deborah Carvalho Malta
442341/2020-2	Denise Maria Guerreiro Vieira da Silva
442860/2020-0	Douglas Kazutoshi Sato
443254/2020-6	Eduardo Buozi Moffa
442782/2020-9	Elaine Hatanaka Dermargos
444426/2020-5	Eveline Torres Pereira
443245/2020-7	Fernando de Mello Almada Giuffrida
442323/2020-4	Franciele Ani Caovilla Follador
443056/2020-0	Gabriela Heiden Teló



Resultado Preliminar

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

443134/2020-0	Gabriela Maria Cavalcanti Costa
442794/2020-7	George Luiz Lins Machado Coelho
443112/2020-7	Gustavo de Azevedo Carvalho
441625/2020-7	Hosana Gomes Rodrigues
442222/2020-3	Ilana Nogueira Bezerra
442645/2020-1	Izabelle Mont'Alverne Napoleão Albuquerque
442336/2020-9	Jacqueline Isaura Alvarez Leite
442422/2020-2	Jamile Sanches Codogno
443128/2020-0	Jean Carl Silva
442289/2020-0	João Guilherme Bezerra Alves
443156/2020-4	João Henrique da Costa Silva
442634/2020-0	João Soares Felício
443150/2020-6	José Cazuya de Farias Júnior
442811/2020-9	Julicristie Machado de Oliveira
443170/2020-7	Kalídia Felipe de Lima Costa
442992/2020-3	Kenia Mara Baiocchi de Carvalho
443241/2020-1	Leonardo Pestillo de Oliveira
443325/2020-0	Lilian Pinto da Silva
442927/2020-7	Luciana da Conceição Antunes
442950/2020-9	Lucy de Oliveira Gomes
441597/2020-3	Marcelle Aparecida de Barros Junqueira
442176/2020-1	Marcelo Teixeira
442418/2020-5	Márcia Zampieri Grohmann
442919/2020-4	Márcio Flávio Moura de Araújo
443177/2020-1	Maria Teresa Anselmo Olinto
442996/2020-9	Maria Teresa Zanella
442708/2020-3	Maria Tereza Cartaxo Muniz
442854/2020-0	Maria Tereza dos Santos Correia
442947/2020-8	Marília Estevam Cornélio
442765/2020-7	Meiry Fernanda Pinto Okuno
443131/2020-1	Michel Silva Reis
442945/2020-5	Nathalia Maria Resende
442719/2020-5	Neir Antunes Paes
442764/2020-0	Nelo Eidy Zanchi
443171/2020-3	Paulo Moreira Silva Dantas
442684/2020-7	Priscila Ribas de Farias Costa

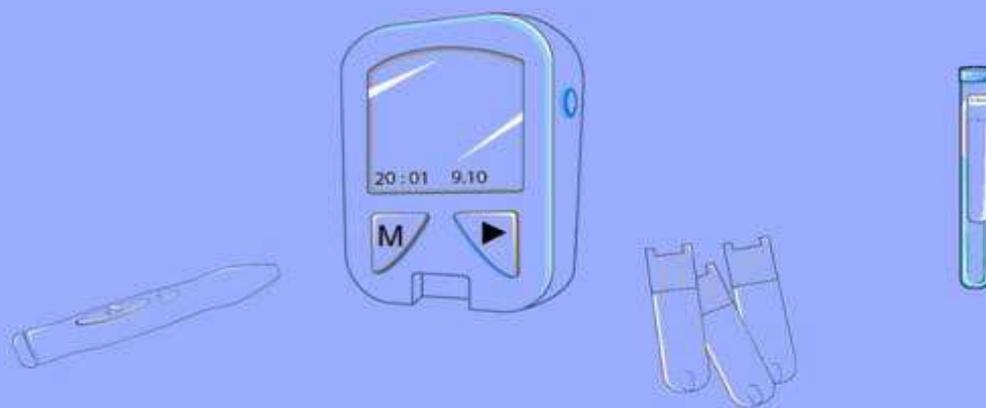
11 APÊNDICE A - PROTOCOLO DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

PPG
DIABETES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES



PROTOCOLO DE DIABETES MELLITUS

VOLUME 5 – CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO



AUTORES:

Ana Carolina Contente Braga de Souza

Ariel Regina Silva da Silva

João Soares Felício



SOBRE OS AUTORES

ANA CAROLINA CONTENTE BRAGA DE SOUZA

Médica, possui residência médica em Endocrinologia e Metabologia. Doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará. Professora de endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará e membro do programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA.

ARIEL REGINA SILVA DA SILVA

Biomédica, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA, é pesquisadora no centro de pesquisa clínica em endocrinologia da UFPA.

JOÃO SOARES FELÍCIO

Médico, professor titular e coordenador da disciplina Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará. Doutor em medicina pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes na Faculdade de Medicina da UFPA.

PREFÁCIO

Este protocolo tem como objetivo a criação de um material prático e contemporâneo sobre a classificação e o diagnóstico do Diabetes Mellitus. O volume 5 deste documento traz as principais atualizações sobre tais assuntos para médicos generalistas e especialistas que atuam na assistência diária dos indivíduos com a doença, a fim de diminuir o atraso no diagnóstico desta condição e auxiliar na elucidação etiológica dos vários tipos de Diabetes, tendo em vista que o reconhecimento da causa pode implicar em mudanças na terapêutica e no prognóstico dos pacientes, além de direcionar o aconselhamento familiar desses.

Escrito por autores experientes na área da clínica médica e da endocrinologia, o presente trabalho inova, pois apresenta o conteúdo didático por meio de quadros e fluxogramas objetivos, que podem auxiliar no diagnóstico precoce do Diabetes, além de facilitar a identificação do provável tipo da doença. Tais ferramentas foram elaboradas baseadas em uma somatória de características clínicas e resultados de exames laboratoriais mais preditivos de cada tipo de Diabetes.

Agradecemos aos colaboradores que trabalharam na idealização e realização deste protocolo. Esperamos contribuir por meio da produção deste volume, composto de informações atualizadas, com a prática médica em todos os níveis de atenção à saúde.

COAUTORES – EXTERNOS À PÓS-GRADUAÇÃO

Fernando Moraes da Costa Chagas

Integrante do Programa de Extensão “Assistência integral ao paciente obeso, com ênfase em obesidade infantil” e Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará

Raissa Desyree Duarte Pereira

Integrante do Programa de Extensão “Assistência integral ao paciente obeso, com ênfase em obesidade infantil” e Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará

Sabinaluz Natal Malheiros da Silva

Integrante do Programa de Extensão “Assistência integral ao paciente obeso, com ênfase em obesidade infantil” e Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará

COLABORADORES - DOCENTES DA PÓS-GRADUAÇÃO

Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos

Daniela Lopes Gomes

Karem Miléo Felício

Franciane Trindade Cunha de Melo

Márcia Costa dos Santos

Maria Teresa Zanella

Natali Valim Oliver Bento Torres

Natércia Neves Marques de Queiroz

Pedro Paulo Freire Piani

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores envolvidos na fisiopatologia do DM1.

Figura 2 - Estágios de DM1 imunomediado.

Figura 3 - Modelo do Octeto Ominoso no DM2

Figura 4 - *MODY Probability Calculator*.

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 -** Classificação etiológica do DM
- Quadro 2 -** Principais autoanticorpos contra células β pancreáticas detectados no DM1
- Quadro 3 -** Fatores envolvidos na patogênese do DM1
- Quadro 4 -** Principais características clínico-laboratoriais do LADA
- Quadro 5 -** Principais características clínicas do DM1, LADA e DM2
- Quadro 6 -** Principais dados clínico-epidemiológicos do DM2 de início nas crianças e adolescentes
- Quadro 7 -** Principais evidências sobre complicações micro e macrovasculares no DM de início na criança e adolescência
- Quadro 8 -** Principais características clínicas para suspeição de MODY
- Quadro 9 -** Tipos de diabetes monogênico
- Quadro 10 -** Principais características clínicas de DM1, DM2 e MODY.
- Quadro 11 -** Defeitos genéticos na ação da insulina
- Quadro 12 -** Critérios diagnósticos de doença do pâncreas exócrino
- Quadro 13 -** Medicamentos associados a distúrbios da glicose
- Quadro 14 -** Critérios diagnósticos de DM
- Quadro 15 -** Teste de tolerância à glicose oral de 75 g de acordo com Diretrizes da OMS
- Quadro 16 -** Vantagens e desvantagens de testes diagnósticos de DM
- Quadro 17 -** Variáveis que podem influenciar na HbA1C
- Quadro 18 -** Critérios laboratoriais de pré-diabetes
- Quadro 19 -** Recomendações da ADA para rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos.
- Quadro 20 -** Características de suspeição de lipodistrofias.

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1: Diagnóstico laboratorial de diabetes mellitus.

Fluxograma 2: Diagnóstico laboratorial de diabetes mellitus.: exemplo A

Fluxograma 3: Diagnóstico laboratorial de diabetes mellitus: exemplo B

Fluxograma 4: Diagnóstico etiológico de DM em jovens.

Fluxograma 5: Diagnóstico etiológico de DM em jovens (tipos raros).

Fluxograma 6: Rastreamento de MODY sem teste genético.

Fluxograma 7: Investigação inicial no DM neonatal.

Fluxograma 8: Rastreamento de LADA.

Fluxograma 9: Rastreio e diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional

Fluxograma 10: Avaliação de suspeição de Lipodistrofia no paciente com DM

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AD	Autossômica dominante
AR	Autossômica recessiva
Anti-GAD	Antidescarboxilase do ácido glutâmico (do inglês <i>Anti-Glutamic Acid Decarboxylase</i>)
CAD	Cetoacidose diabética
DCCT	Ensaio de Complicações e Controle no Diabetes (do inglês <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>)
DCVs	Doenças cardiovasculares
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1
DM1A	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1 A
DM1B	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1 B
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
DMG	<i>Diabetes Mellitus</i> Gestacional
DMN	<i>Diabetes Mellitus</i> Neonatal
DPP IV	<i>Dipeptidil peptidase tipo IV</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HNF	Fator hepatocítico nuclear (do inglês <i>hepatocyte nuclear factor</i>)
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography

HLA	Antígeno Leucocitário Humano (do inglês <i>human leukocyte antigen</i>)
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance (do inglês <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IA2/IA-2B	Anticorpos antitirosina- fosfatases
IAA	Anticorpo anti-insulina
ICA	Anticorpo anti-ilhotas
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
ISGLT-2	Inibidores do co-transportador sódio glicose tipo 2
GCK	Glucoquinase
GJ	Glicemia de jejum
GJA	Glicemia de jejum alterada
GP	Glicemia plasmática
GPP	Glicemia pós-prandial
IMC	Índice de Massa Corpórea
LADA	Diabetes autoimune latente em adultos (do inglês <i>latent autoimmune diabetes of adult</i>)
MODY	<i>Maturity onset diabetes of adults</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
RI	Resistência à insulina

TDI	Tolerância diminuída a glicose
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UFPA	Universidade Federal do Pará
WHO	<i>World Health Organization</i> (do inglês Organização Mundial de Saúde)
Znt8A	Anticorpo Antitransportador de zinco (do inglês <i>Zinc Transporter 8 Autoantibody</i>)

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	11
2 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS.....	11
2.1 Diabetes Mellitus tipo 1.....	12
2.1.1 Imunomediado.....	12
2.1.1.1 Diabetes Latente Autoimune do Adulto (LADA).....	17
2.1.2 Idiopático.....	20
2.2 Diabetes Mellitus tipo 2.....	20
2.2.1 Diabetes Mellitus tipo 2 nas crianças e adolescentes.....	22
2.3 Defeitos Monogênicos na função das células beta.....	25
2.3.1 <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> - MODY.....	25
2.3.2 Diabetes Mellitus Neonatal.....	26
2.4 Outros tipos específicos de diabetes (exceto monogênico).....	31
2.4.1 Defeitos genéticos na ação da insulina.....	31
2.4.2 Doenças do pâncreas exócrino.....	32
2.4.3 Associados a endocrinopatias.....	33
2.4.4 Secundário a drogas.....	34
2.4.5 Secundários a infecções.....	35
2.4.6 Formas incomuns de diabetes imunomediado.....	35
2.4.7 Outras síndromes genéticas associadas a diabetes.....	35
2.5 Diabetes Mellitus Gestacional.....	36
3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE DIABETES.....	36
4 PRÉ DIABETES.....	44
5 TRIAGEM PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM ADULTOS E JOVENS ASSINTOMÁTICOS.....	45
6 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DIFERENCIAL DE DM NOS ADULTOS JOVENS.....	47
7 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS NEONATAL.....	51
8 RASTREAMENTO DE LADA.....	53
9 RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....	54
10 DIAGNÓSTICO DE LIPODISTROFIAS.....	55
11 REFERÊNCIAS.....	58

PROTOCOLO DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O Diabetes mellitus (DM) é caracterizado pela hiperglicemia crônica resultante de distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras (EIZIRIK; PASQUALI; CNOP, 2020). É uma doença crônica complexa que atinge proporções epidêmicas e requer diagnóstico precoce e cuidados médicos contínuos com estratégias multifatoriais de redução de risco, além do controle glicêmico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). A educação e o apoio contínuo para o autogerenciamento do diabetes e para instrução dos profissionais de saúde são fundamentais para prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações a longo prazo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022)

2 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

A classificação atual do DM baseia-se na etiologia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022) (QUADRO 1).

QUADRO 1 - Classificação Etiológica do DM

DIABETES MELLITUS TIPO 1*	DIABETES MELLITUS TIPO 2
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES**
Diabetes Mellitus tipo 1* (inclui LADA) <ul style="list-style-type: none"> • Imunomediado • Idiopático 	
Tipos específicos de Diabetes** <ul style="list-style-type: none"> • Defeitos monogênicos na função das células B pancreáticas • Defeitos genéticos na ação da insulina • Doença do pâncreas exócrino • Secundário a drogas (quimicamente induzido) • Secundário a infecções • Formas incomuns de DM imunomediado 	

Fonte: adaptado ADA 2022, SBD 2022

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são doenças heterogêneas em que a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar consideravelmente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). A classificação do DM é importante para determinar a terapia, mas alguns indivíduos não podem ser claramente classificados como tendo DM1 ou DM2 no momento do diagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

2. 1 Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)

O DM1 é mais comum em crianças e adolescentes. A apresentação clínica geralmente é abrupta, com propensão à cetose e cetoacidose, com necessidade de insulino terapia plena desde o diagnóstico ou após curto período (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

Crianças com DM1 habitualmente apresentam os sintomas característicos de poliúria e polidipsia, e aproximadamente metade apresenta cetoacidose diabética (CAD) (ALONSO et al., 2020; JENSEN et al. 2021). O início da doença pode ser mais variável em adultos; os quais podem não apresentar os sintomas clássicos observados em crianças e podem apresentar remissão temporária da necessidade de insulina (HUMPREYS et al., 2019; THOMAS et al; 2019).

O DM1 pode ser subdividido em imunomediado e idiopático (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022). Na ausência laboratorial de autoanticorpos contra as células beta pancreáticas é denominado idiopático (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

2.1. 1 DM1 Imunomediado

Forma mais frequente de DM1, correspondendo a 5- 10% dos casos de DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). Caracteriza-se por deficiência grave de insulina devido a destruição das células β , associada à autoimunidade, confirmada pela positividade de um ou mais autoanticorpos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022). Usualmente um ou mais desses autoanticorpos estão presentes em 85-90% dos indivíduos quando a hiperglicemia em jejum é detectada (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

Os principais autoanticorpos contra células β pancreáticas detectados no DM1 estão descritos no quadro 2.

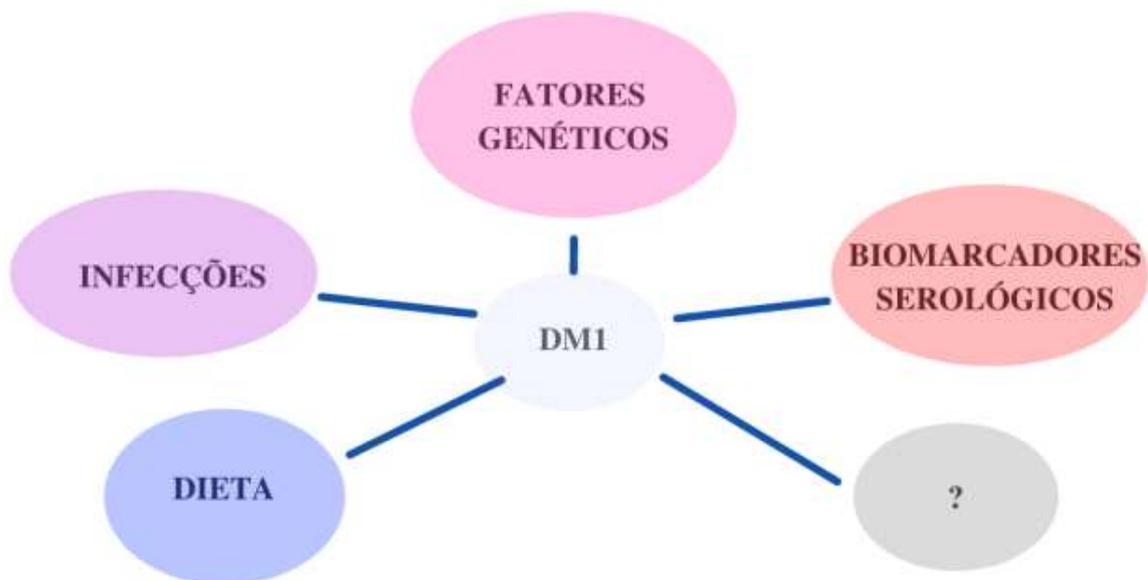
QUADRO 2 - Principais autoanticorpos contra células β pancreáticas detectados no DM1

Anticorpo	Sigla	Comentário
Anti-ilhota	ICA	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 75% a 85% dos casos recém diagnosticados • Tende a desaparecer no decorrer da doença
Anti Tirosina Fosfatase	IA2	<ul style="list-style-type: none"> • Presente 78% dos casos recém diagnosticados • Tem substituído o ICA por ser mais específico (quando dosado em conjunto com anti-GAD)
Anti-insulina	IAA	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 40% a 70% dos pacientes recém diagnosticados • Maior positividade em indivíduos com idade < 5 anos • Após o início de insulino terapia (5 a 7 dias), a maior parte dos pacientes desenvolvem anticorpos contra a insulina exógena, podendo haver interferência no teste do anticorpo anti-insulina
Anti Glutamato Descarboxilase	ANTI-GAD	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em até 80% dos casos recémm diagnosticados • Ainda detectado em 50% dos pacientes DM1 após dez anos do diagnóstico
Anti Transportador de Zinco	ANTI-ZNT8	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 80% dos casos recém diagnosticados • Associado ao aparecimento de diabetes de forma aguda (cetoacidose)
Anti-tetraspanin 7	ANTI-TSPAN7	<ul style="list-style-type: none"> • Presente em 35% dos casos • Valor diagnóstico no DM1 limitado • Ainda não disponível no Brasil

Fonte: adaptado de BELHIBA, 2020; MCLAUGHLIN et al, 2016.

Em diferentes populações, descreve-se forte associação com antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DR3 e DR4, com ligação aos genes DQA e DQB, e influenciada pelos genes DRB (PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020). Embora a fisiopatologia não seja totalmente conhecida, envolve, além da predisposição genética, fatores ambientais que desencadeiam a resposta autoimune. Entre as principais exposições ambientais associadas ao DM1 estão infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019) (FIGURA 1).

FIGURA 1 - Fatores envolvidos na fisiopatologia do DM1



Fonte: PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020.

A presença persistente de dois ou mais autoanticorpos contra ilhotas pancreáticas é um preditor quase certo de diabetes clínico (ZIEGLER et al., 2014). A taxa de progressão da doença depende da idade na primeira detecção de autoanticorpos, além do número, especificidade e título de autoanticorpos. Os níveis de glicose e hemoglobina glicada (HbA1C) se elevam antes do início clínico do diabetes, tornando o diagnóstico viável antes do início da CAD (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

QUADRO 3 - Fatores envolvidos na patogênese do DM1

FATORES	DADOS DA LITERATURA
Dieta	<p>Papel não é totalmente compreendido.</p> <p>Proteínas do leite de vaca propostas como desencadeadoras de resposta autoimune em hospedeiros com risco genético, levando à destruição das células β pancreáticas.</p> <p>Possível efeito benéfico da suplementação de vitamina D contra algumas doenças autoimunes.</p> <p>Suplementação de calcitriol poderia reduzir os níveis séricos de anticorpos e retardar a progressão da destruição de células β, nos estágios iniciais da doença.</p>
Infecções virais	<p>Papel na patogênese é apoiado por dados sorológicos, epidemiológicos, e estudos histológicos.</p> <p>Enterovírus os mais estudados (especial: coxsackie B)</p> <p>Vírus da rubéola (achados controversos)</p>
Genética	<p>Parentes têm maior risco de desenvolver DM1 (cerca de 15 a 20 vezes).</p> <p>Taxa de concordância para DM1 é, 25-50% em gêmeos e 6-7% em gêmeos e irmãos dizigóticos.</p> <p>HLA desempenha um papel crítico na patogênese, representando um componente substancial do risco genético (cerca de 50%)</p> <p>Háplotipos de maior risco: DR4- DQ8 e DR3-DQ2</p> <p>Principais genes não HLA envolvidos: INS, PTPN22 e IL2RA</p>
Biomarcadores	Vide quadro 2

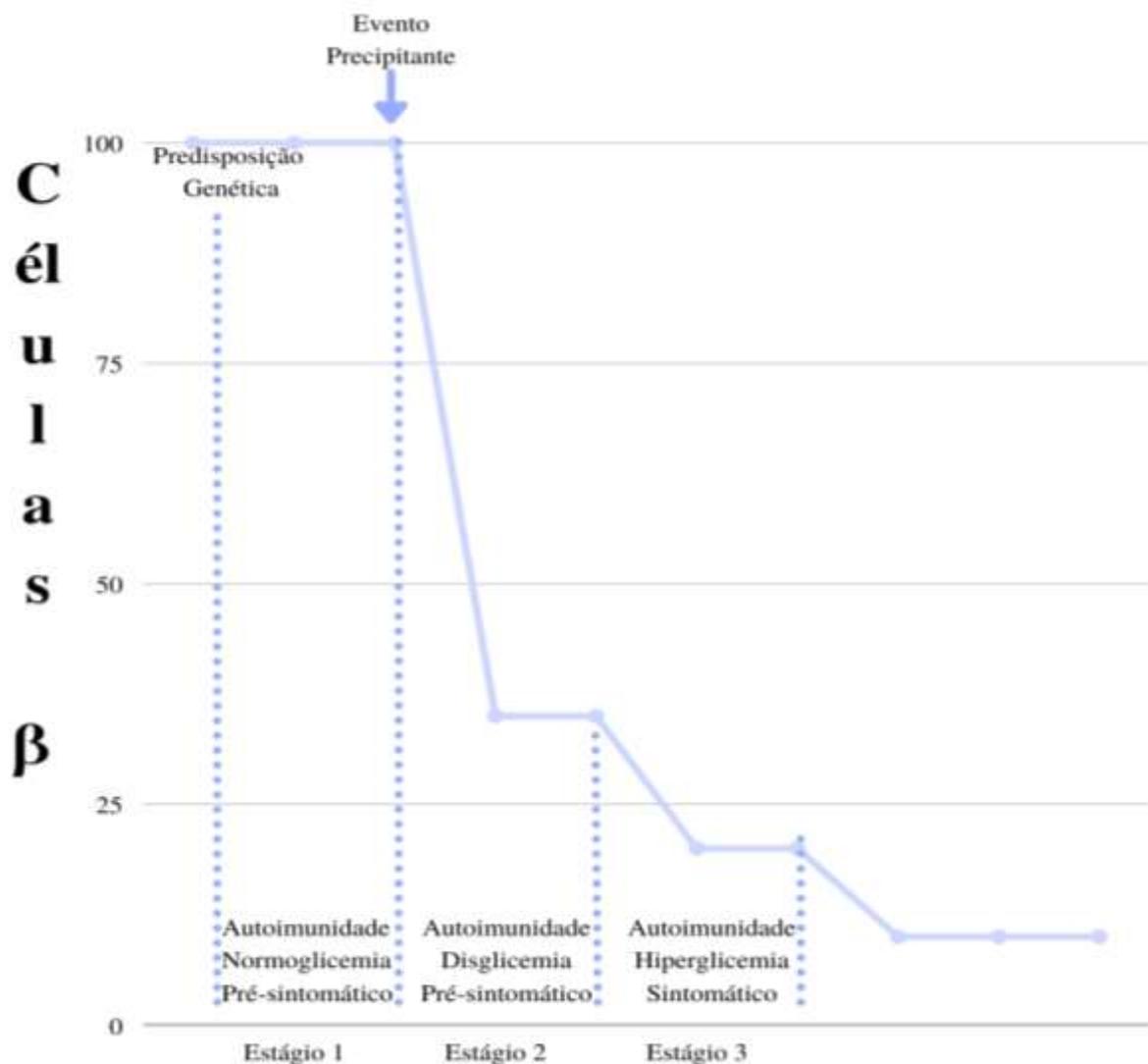
Fonte: adaptado de PRIMAVERA; GIANNINI; CHIARELLI, 2020.

DM1- diabetes mellitus tipo 1; HLA: - human leucocyte antigen

Três estágios distintos do DM1 imunomediado podem ser identificados (FIGURA 2). A presença de múltiplos autoanticorpos com valores normais de glicose é denominada estágio 1 e a fase em que aparece a disglucemia, mas não há sintomas clínicos, estágio 2. O último estágio

nesta classificação, estágio 3, refere-se a doença sintomática (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022; COUPER et al., 2018). Vale ressaltar que este sistema de estadiamento rotula indivíduos com múltiplos autoanticorpos de ilhotas como pacientes com uma doença apesar de uma tolerância normal à glicose e ausência de quaisquer sintomas, mas reconhecidamente com uma probabilidade muito alta de desenvolver DM1 (KNIP et al., 2017). Todavia o prazo para desenvolvimento da fase clínica (estágio 3) pode levar até 20 anos e soroconversão negativas que diminuem o risco de DM1 pode ocorrer durante este período (VEHIK et al., 2016). No estágio 3 há pouca ou nenhuma secreção de insulina, manifestada por níveis indetectáveis de peptídeo-C no plasma (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022; COUPER et al., 2018; ATKINSON et al., 2014).

FIGURA 2 - Estágios de DM1 Imunomediado



Fonte: adaptado ADA, 2022

- **IMC persistentemente elevado** parece acelerar **autoimunidade** contra ilhotas pancreáticas em crianças mais velhas e adolescentes.
- Intervenções no estilo de vida direcionadas a manter **IMC < percentil 85** pode ajudar a prevenir ou retardar a progressão para positividade de múltiplos autoanticorpos e **desacelerar a incidência crescente do estágio 3** (clínico) no DM1

Fonte: FERRARA-COOK et al. 2020.

2.1.1. 1- Diabetes autoimune latente de adultos (*latent autoimmune diabetes of adulthood - LADA*)

Um subgrupo substancial de pacientes, principalmente com início do diabetes na idade adulta, compartilha várias características de DM1 e DM2. Esses pacientes são considerados uma forma lentamente progressiva de diabetes autoimune com marcadores imunológicos séricos de DM1, mas não necessitando de insulina ao diagnóstico. Assim, são identificados como tendo diabetes autoimune latente de adultos (LADA) e representam 2 a 12% de todos os pacientes com diabetes, com considerável variabilidade de acordo com a etnia e tipo de autoanticorpo usado para triagem (BUZETTI et al, 2020).

Portanto, o LADA faz parte do espectro do diabetes imunomediado encapsulado pelo termo DM1, mas com diferenças marcantes nos endofenótipos em todo o espectro (BATTAGLIA et al., 2020). A prioridade clínica com a detecção de LADA é a conscientização de que a destruição lenta das células β autoimunes pode ocorrer em adultos, levando a uma longa duração da capacidade de secreção marginal de insulina (THOMAS et al., 2019). Recomenda-se que indivíduos adultos com diabetes e anticorpos positivos, os quais não necessitam de insulina por pelo menos 6 meses, sejam diagnosticados como LADA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

As principais características clínicas de LADA estão descritas no quadro 4, contudo é importante ressaltar que nenhuma dessas é categórica, pois o LADA é clinicamente e metabolicamente um híbrido de DM1 e DM2, sendo assim desafiador defini-lo por meio de suas características imunogenéticas e fenotípicas (BUZETTI et al, 2020). No quadro 5 estão resumidas algumas características que podem ajudar na diferenciação entre DM1, LADA e DM2. Poucos estudos comparam o LADA com o DM1 apresentado em idades semelhantes (ANDERSEN et al., 2010; HAWA et al., 2013). Andersen et al. (2010), mostrou que pacientes

com LADA com anticorpo anti-GAD (GADA) em níveis mais elevados (quartil mais alto) tiveram melhor secreção de insulina e IMC mais alto comparados aqueles com DM1 de início na idade adulta (>35 anos).

O GADA é considerado o marcador mais sensível de LADA por ser o autoanticorpo predominante, tanto na atenção primária quanto na secundária. O estudo *Action LADA* mostrou que aproximadamente 90% dos indivíduos classificados como LADA são GADA positivos (HAWA et al., 2013; BUZETTI et al., 2020). A especificidade do GADA melhorou de 94% para 99% de 2010 a 2018, de acordo com o programa internacional de padronização de autoanticorpos de ilhotas (LAMPASONA et al., 2018).

QUADRO 4 - Principais características* clínico-laboratoriais do LADA

Idade > 30 anos**
História familiar ou pessoal de autoimunidade
Menor frequência de síndrome metabólica comparado ao DM2 (menor HOMA, menor IMC, menor pressão arterial e colesterol HDL normal)
Nenhuma diferença doença-específica nos resultados cardiovasculares entre esses pacientes e aqueles com DM2
Os níveis de peptídeo C diminuem mais lentamente do que no DM1
Positividade para GADA como o marcador mais sensível Outros autoanticorpos são menos frequentes (ICA, IA-2A, ZnT8A e Tetraspanina 7)
Não requer insulina nos primeiros 6 meses do início do diabetes

Fonte: adaptado BUZETTI et al (2020); TUOMI et al. (1999); LIU et al. (2015); MADDALONI et al. (2019).

IMC – índice de massa corporal; LADA – latent autoimmune diabetes in adults; DM1- diabetes mellitus tipo 1.

*As características citadas não são consideradas critérios definitivos de LADA.

** Dados limitados em pacientes mais velhos, com maior probabilidade de DM1 em pacientes mais jovens.

QUADRO 5 - Principais características clínicas do DM1, LADA e DM2

Manifestações	DM1	LADA	DM2
Idade ao diagnóstico	Infância e adolescência. Raro em adultos	>30 anos	Adultos. Raro em crianças e adolescentes
Início	Agudo	Raramente agudo	Insidioso
Cetoacidose	Frequente	Rara	Rara
Autoimunidade	Severamente aumentada	Aumentada	Sem mudança
Suscetibilidade HLA	Severamente aumentada	Aumentada	Sem mudança
Função da célula β	Severamente reduzida	Reduzida	Reduzida ou sem mudança
Resistência à insulina	Sem mudança	Normal ou aumentada	Aumentada
Dependência de insulina	Ao início	Após 6 meses (até ano) do início	Anos após início

Fonte: adaptado de BUZZETTI, ZAMPETTI, MADDALONI (2017); SERBIS et al.(2021).

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; LADA - latent autoimmune diabetes in adults; HLA – human leucocyte antigen.

2.1.2- Idiopático

Tipo de DM1 sem etiologia esclarecida. Caracteriza-se por insulinopenia permanente e propensão à CAD, contudo sem evidência de autoimunidade de células β pancreáticas. É fortemente herdado e não está associado ao HLA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

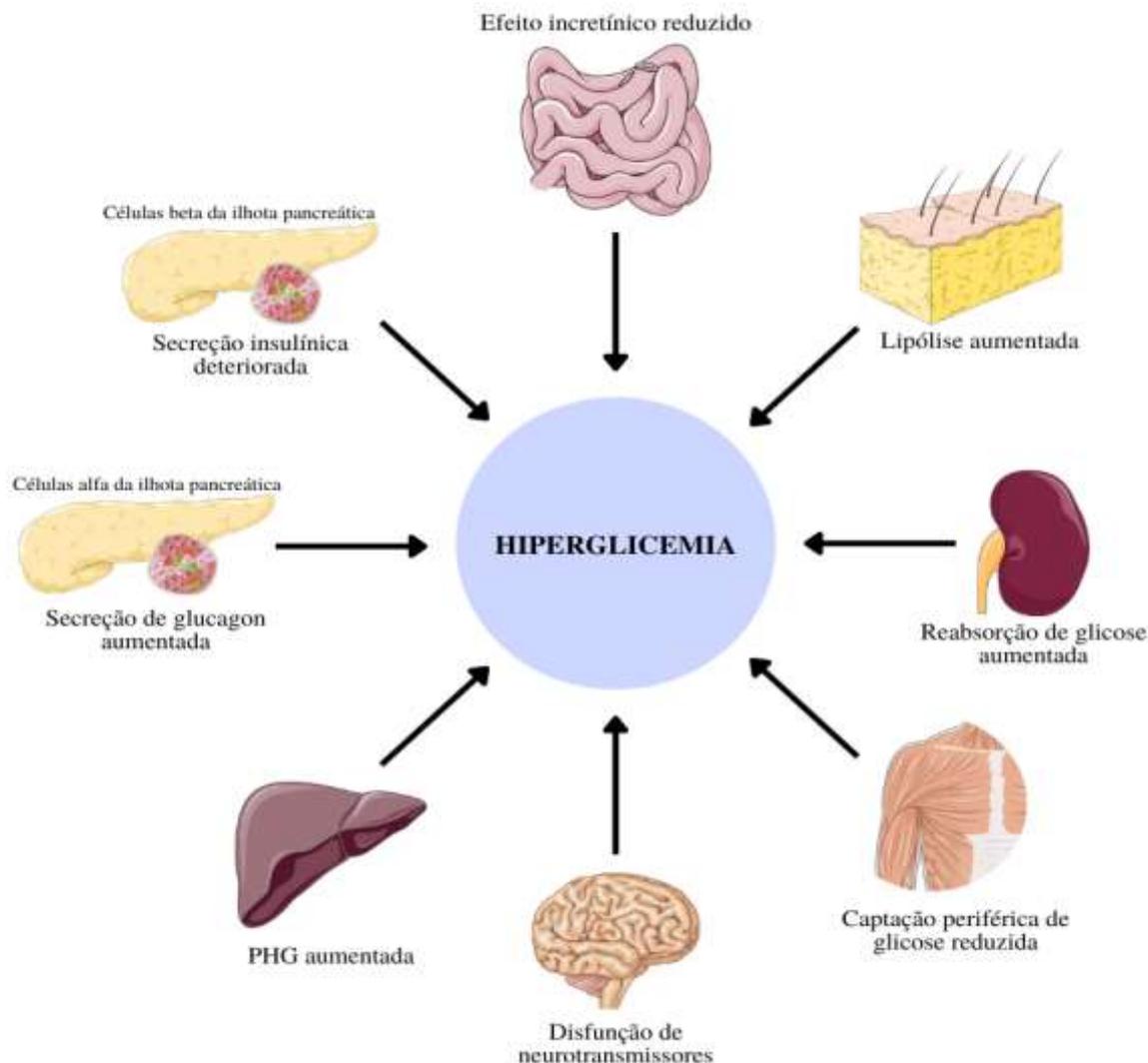
Apenas uma minoria de pacientes com DM1 se enquadra nessa categoria (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). Indivíduos com DM1 autoanticorpos-negativos de ascendência africana ou asiática podem apresentar CAD episódica e exibir graus variados de deficiência de insulina entre os episódios (possivelmente diabetes propenso a cetose) (BLASUBRAMANYAM et al., 2008).

2.2 Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

É o tipo mais prevalente (90-95 % de casos de diabetes), e frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento, com surgimento habitual a partir da quarta década de vida. Todavia existem casos sendo descritos em crianças e jovens (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

Fatores ambientais e genéticos encontram-se envolvidos na etiologia do DM2, determinando heterogeneidade na patogênese, no curso clínico e no aparecimento das complicações crônicas. Caracteriza-se por ser poligênica com forte herança familiar, somando-se a fatores ambientais, tais como: a alimentação, a prática de atividade física e o envelhecimento. Da associação destes fatores surge a hiperglicemia através de mecanismos fisiopatológicos, como: resistência dos tecidos periféricos (adipócitos e músculo esquelético) à ação da insulina, deficiência progressiva na secreção de insulina pelo pâncreas, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento da lipólise, hiperglucagonemia (pelas células alfa pancreáticas) e reabsorção aumentada de glicose pelos rins (DEFRONZO, 2009)

Figura 3 - Modelo do Octeto Ominoso.



Fonte: DEFRONZO, 2009.

Na maioria das vezes, o DM2 manifesta-se como assintomático ou oligossintomático por longo período, sendo o diagnóstico realizado por dosagens laboratoriais de rotina ou manifestações das complicações crônicas. Com menor frequência, indivíduos com DM2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). As características clínicas mais frequentemente encontradas são as associadas à resistência à insulina, como *acantose nigricans* e hipertrigliceridemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). A CAD raramente ocorre espontaneamente no DM2; quando observada geralmente surge em associação com o estresse de outra doença, como infecção, infarto do miocárdio ou com o uso de certos medicamentos (por exemplo, corticosteróides,

antipsicóticos atípicos e inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 - ISGLT2) (UMPIERREZ et al., 2016, FADINI et al., 2017).

O diagnóstico diferencial entre DM1 e DM2 deve ser considerado apenas em bases clínicas. Todavia, as orientações sobre a classificação desses dois tipos de diabetes de acordo com as principais organizações de saúde são limitadas e se concentram na etiologia, ao passo que na maioria das vezes é a produção de insulina que determina as decisões de tratamento. A deficiência/produção de insulina pode ser avaliada pela medição do peptídeo C no sangue ou na urina, mas raramente é medida na prática clínica e as diretrizes atuais para o manejo do diabetes não recomendam seu uso rotineiro (SOCIEDADE BRASILEIRA DO DIABETES, 2022)

Portanto, a diferenciação entre DM1 e DM2 deve ser baseada principalmente no julgamento clínico. No passado, pacientes mais jovens e magros tendiam a ser classificados como DM1, e pacientes mais velhos, mais obesos diagnosticados como DM2. No entanto, com o aumento da obesidade na população e o conseqüente aumento de DM2 nos jovens, essa distinção tradicional tornou-se menos clara. O índice de massa corporal (IMC), o uso de insulina, o tempo para início de insulino-terapia e a idade ao diagnóstico, em especial a combinação dos dois últimos, são citados como fatores preditivos independentes de maior acurácia para a diferenciação entre DM1 e DM2 (SHIELDS et al., 2015). Exames complementares específicos só devem ser solicitados em casos de apresentações clínicas atípicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

O diagnóstico laboratorial e rastreamento de DM2 será abordado na seção 3.

2.2.1 Diabetes Mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes

O DM2 de início na juventude é um distúrbio emergente em crianças, adolescentes e adultos jovens, promovendo grande desafio na pesquisa e na prática clínica (LAWRENCE et al., 2014). O DM2 tem maior impacto em jovens de minorias étnicas/raciais e meios desfavorecidos. Adicionalmente, ocorre em ambientes psicossociais e culturais complexos que tornam difícil a mudança consistente de estilo de vida e a adesão às recomendações médicas. Tais complexidades dificultam o recrutamento e a conclusão de programas de pesquisa bem-sucedidos, resultando em grandes lacunas no conhecimento sobre fisiopatologia e otimização do tratamento (NADEAU et al., 2016).

O DM2 na juventude difere claramente do DM1 e se assemelha mais à fisiopatologia do DM2 em adultos: associação entre resistência à insulina e insuficiência de células β pancreáticas não autoimune. No entanto, apresenta aspectos únicos, como declínio rapidamente progressivo das células β pancreáticas e desenvolvimento acelerado de complicações do diabetes (PYLE; KELSEY, 2021).

A puberdade está associada a mudanças na fisiologia, incluindo redução transitória da sensibilidade à insulina em até 50% mesmo em crianças magras e saudáveis durante período puberal. Para compensar essa redução na sensibilidade, a secreção de insulina deve aumentar, o que pode levar à hiperglicemia em jovens com capacidade reduzida de células β devido fatores genéticos, epigenéticos e/ou estilo de vida (HANNON et al., 2006). Outros fatores de risco potencialmente modificáveis que influenciam a sensibilidade à insulina incluem adiposidade, dieta, atividade física, sono e estresse – todos marcadamente anormais no DM2 de início na juventude (COPELAND et al., 2009). No quadro 6 e 7 estão resumidas as principais características clínico-epidemiológicas do DM2 de início na juventude e dados sobre complicações micro e macrovasculares, respectivamente.

É importante ressaltar que o rastreamento com autoanticorpos contra células β pancreáticas deve ser considerado em todas as crianças recém diagnosticadas com DM, em especial com o anti-ZnT8, altamente sensível nesta população. A presença de um ou mais anticorpos é fortemente indicativo de DM1 ou DM2 com anticorpos positivos (PETTITT et al., 2014). Adicionalmente, sabe-se que até 24% das crianças e adolescentes com DM1 apresentam excesso de peso ao diagnóstico, assim a diferenciação entre DM2 e DM1 tornou-se mais difícil (KIM; CAPRIO, 2011). A presença ou ausência de autoimunidade é um fator complicador. No estudo *SEARCH for Diabetes in Youth*, a presença de anticorpo anti-GAD foi encontrada em 21% dos pacientes com DM2 com mais de 10 anos de idade (DABELEA et al., 2014). O estudo TODAY mostrou que as crianças com DM2 apresentavam índice de massa corporal inferior aquelas com anticorpos negativos anticorpos positivos (KLINGENSMITH et al., 2010). Portanto, há controvérsia quanto à classificação do DM2 positivo para anticorpos, com muitos autores sustentando que essa classificação deva ser considerada precocemente como DM1 e tratada como tal.

As opções de tratamento para DM2 de início na juventude são limitadas a dois medicamentos aprovados (insulina e metformina) e à promoção de estilos de vida saudáveis. Estratégias abrangentes e inovadoras para a investigação, prevenção e tratamento deste tipo de DM são urgentemente necessárias (NADEAU et al., 2016).

QUADRO 6- Principais dados clínico-epidemiológicos do DM2 de início nas crianças e adolescentes

Prevalência aumenta com idade (3 vezes maior entre 15-18 anos comparado a 10-14 anos)

Puberdade possivelmente desempenha papel no declínio mais rápido das células beta observado em crianças

Maior prevalência nas meninas: hipótese pico puberal mais precoce comparado a meninos

Incidência varia amplamente conforme fatores genéticos e culturais.

Maioria dos pacientes tem um forte histórico familiar de DM2 e/ou exposição intrauterina ao diabetes gestacional

Fonte: adaptado de BUTTERMORE, CAMPANELLA, PRIEFER, 2021; NADEAU et al., 2016; PYLE; KELSEY, 2021; DABELEA et al; 2014; TODAY STUDY GROUP, 2013.

DM2- diabetes mellitus tipo 2

QUADRO 7 - Principais evidências sobre complicações micro e macrovasculares no DM de início na criança e adolescência

Comorbidades e complicações são comuns, mesmo dentro de 2 anos de diagnóstico.

Prevalência de complicações microvasculares ao diagnóstico recente:

Excreção urinária de albumina elevada: 6,3-7,8%.

Retinopatia: 9,1 – 13,7 %

Neuropatia periférica: 17%

Mortalidade 2 vezes mais elevada que na população geral após 5 anos de seguimento

Marcadores de risco de doença cardiovascular também parecem ser mais prevalentes no início do curso da doença (hipertensão, dislipidemia, disfunção vascular e cardíaca).

Fonte: NADEAU et al., 2016; PYLE; KELSEY, 2021; DABELEA et al; 2014.

DM - Diabetes Mellitus

2.3- Defeitos monogênicos na função das células β pancreáticas

2.3.1- *Maturity-Onset Diabetes of the Young - MODY*

Esta forma de DM é causada por defeitos em genes que direta ou indiretamente participam da secreção de insulina com mínimo ou nenhum defeito na ação da insulina (na ausência de obesidade coexistente) (ADA, 2022; HATTERSLEY et al., 2018; SHIELDS et al., 2012). Suas principais características estão descritas no quadro 8.

QUADRO 8- Principais características clínicas para suspeição de MODY

Hiperglicemia de início precoce (<25 anos)
História familiar de DM antes de 25 anos em 2 a 3 gerações
Autoanticorpos negativos
Peptídeo C detectável (>0,6ng/mL) após 5 anos ou mais de duração do DM

Fonte: adaptado de SBD, 2022.

MODY – Maturity onset diabetes of the Youth; DM- diabetes mellitus.

Anormalidades em pelo menos 14 genes foram identificadas até o momento. As formas mais comumente relatadas são *GCK*-MODY (MODY2), *HNF1A*-MODY (MODY3) e *HNF4A*-MODY (MODY1) (quadro 9) (LIRA et al., 2021).

Clinicamente, os pacientes com MODY- *GCK* exibem hiperglicemia de jejum leve e estável e não necessitam de terapia anti-hiperglicêmica, exceto comumente durante a gravidez. Pacientes com MODY - *HNF1A* ou *HNF4A* geralmente respondem bem a baixas doses de sulfoniluréias, que são consideradas terapia de primeira linha; em alguns casos, a insulina será necessária ao longo do tempo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

2.3.3 Diabetes Mellitus Neonatal (DMN)

O diabetes que ocorre com menos de 6 meses de idade é denominado diabetes “neonatal”, e cerca de 80-85% dos casos podem ter uma causa monogênica subjacente (DE FRANCO et al., 2015; SANYOURA et al., 2019). O diabetes neonatal ocorre com muito menor frequência após os 6 meses de idade, enquanto o DM1 autoimune raramente ocorre antes dos 6 meses de idade (LEMELMAN et al., 2018).

Pode ser transitório ou permanente. O transitório é mais frequentemente devido à superexpressão de genes no cromossomo 6q24, é recorrente em cerca de metade dos casos e pode ser tratável com outros medicamentos além da insulina (YANG et al., 2020). O permanente é mais comumente devido a mutações autossômicas dominantes nos genes que codificam a subunidade Kir6.2 (*KCNJ11*) e a subunidade SUR1 (*ABCC8*) dos canais K-ATP dependentes das células β pancreáticas (LEMELMAN et al., 2018).

Recomenda-se que, independentemente da idade atual, os indivíduos diagnosticados com menos de 6 meses de idade devam ser submetidos a testes genéticos (YANG et al., 2020). O diagnóstico correto tem implicações críticas, pois 30 a 50% dos indivíduos com diabetes neonatal relacionado aos canais K-ATP dependentes apresentarão melhor controle glicêmico quando tratados com altas doses de sulfoniluréias orais comparados a insulino terapia. As mutações do gene da insulina (*INS*) são a segunda causa mais comum de diabetes neonatal permanente e, embora o manejo intensivo com insulina seja atualmente a estratégia de tratamento preferida, existem importantes considerações de aconselhamento genético, visto que a maioria das mutações que causam esse subtipo de diabetes são predominantemente herdadas (LEMELMAN et al., 2018)

Os principais subtipos de MODY e DM neonatal estão citados no Quadro 9. As principais diferenças entre DM1, DM2 e diabetes monogênico estão representadas no quadro 10.

- **Diabetes Mitocondrial tipo raro de diabetes monogênico. Origem exclusivamente materna, apesar de ambos os sexos poderem herdar a mutação e desenvolver a doença. A variante alélica mais comum é a m.3243A>G. Está associado à surdez neurossensorial, presente em 75% dos casos, normalmente com início na idade adulta, precedendo o diagnóstico de diabetes. Além disso, 80% dos casos apresentam distrofia macular.**

Fonte: www.diabetesgeneticosp.com/diabetes-mitocondrial

QUADRO 9- Principais tipos de diabetes monogênico

GENE	HERANÇA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
<i>GCK</i>	AD	<p>MODY-<i>CGK</i>.</p> <p>Limiar de glicose mais alto (set-point) para secreção de insulina estimulada por glicose.</p> <p>Glicemia de jejum elevada estável e não progressiva. Usualmente não requer tratamento.</p> <p>Complicações microvasculares são raras.</p> <p>Discreto aumento no nível de glicemia de 2 h no TOGT (<54 mg/Dl).</p> <p>Tratamento: sem medicação ou dieta.</p>
<i>HNF1A</i>	AD	<p>MODY-<i>HNF1A</i>.</p> <p>Defeito secretor progressivo de insulina com apresentação na adolescência ou início da idade adulta.</p> <p>Limiar renal reduzido para glicosúria.</p> <p>Grande aumento no nível de glicemia de 2 h no TOTG (> 90 mg/dl).</p> <p>Sensível a sulfoniluréias.</p>
<i>HNF4A</i>	AD	<p>MODY-<i>HNF4A</i>.</p> <p>Defeito secretor progressivo de insulina com apresentação na adolescência ou início da idade adulta.</p> <p>Pode ter grande peso ao nascer e hipoglicemia neonatal transitória.</p> <p>Sensível a sulfoniluréias.</p>
<i>HNF1B</i>	AD	<p>MODY-<i>HNF1B</i>.</p> <p>Doença renal (típicamente cística); anormalidades geniturinárias; atrofia do pâncreas; hiperuricemia; gota; testes de função hepática anormais, hipomagnesemia. Tratamento: insulina.</p>
<i>PDX1 (IPF-1)</i>	AD	<p>MODY-<i>PDX1 (IPF-1)</i>.</p> <p>Diabetes e agenesia parcial do pâncreas.</p> <p>Tratamento: antidiabéticos orais ou insulina.</p>
<i>NEUROD1</i>	AD	<p>MODY-<i>NEUROD1</i>.</p> <p>Neonatal ou crianças ou adultos.</p> <p>Anormalidades neurológicas</p>
<i>CEL</i>	AD	<p>MODY-<i>CEL</i>.</p> <p>Atrofia pancreática, disfunção exócrina e dislipidemia. Muito raro</p>

QUADRO 9- Principais tipos de diabetes monogênico (continuação)

GENE	HERANÇA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
<i>APPL1</i>	AD	Defeito na secreção da insulina. Início crianças ou adultos. Muito raro
<i>KCNJ11</i>	AD	Neonatal. Permanente ou transitório. Retardo do crescimento intrauterino. Possível atraso no desenvolvimento e convulsões
<i>ABCC8</i>	AD	Neonatal. Permanente ou transitório. Retardo do crescimento intrauterino. Raro atraso de desenvolvimento. Responsivo a sulfoniluréias
<i>INS</i>	AD	Neonatal. Permanente. Retardo do crescimento intrauterino. Tratamento: insulina
<i>FOXP3</i>	Ligado ao X	Neonatal. Permanente. Imunodesregulação, Síndrome de Poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX), diabetes autoimune, doença autoimune da tireoide, dermatite esfoliativa. Tratamento: insulina
<i>EIF2AK3</i>	AR	Neonatal. Permanente. Síndrome de Wolcott-Ralison; Diplasia epifiseal; insuficiência pancreática exócrina. Tratamento: insulina
<i>GATA6</i>	AD	Neonatal. Permanente. Hipoplasia pancreática, malformações cardíacas, insuficiência pancreática exócrina. Tratamento antidiabéticos orais ou insulina
<i>EIK2B1</i>	AD	Neonatal. Permanente. Flutuações de testes hepáticos

Fonte: ADA, 2022, CARMODY et al; 2016; RUBIO-CABEZAS; ELLARD., 2013.

AD- Autossômica Dominante; AR- Autossômica recessiva; CGK – glucoquinase; HNF- fator hepatocítico nuclear; TOTG – teste oral de tolerância a glicose.

QUADRO 10 - Diferenças clínicas entre DM1, DM2 e Diabetes Monogênico

Manifestações Clínicas	DM1	DM2	Diabetes Monogênico
Idade de início (anos)	Maioria dos casos < 30 anos de idade	Usualmente > 30 anos, Aumento de incidência em adolescentes e adultos jovens	Usualmente < 25 anos de idade Neonatal < 6 meses de vida
Etiologia	Autoimune Predisposição genética	Multifatorial Predisposição genética	Monogênico
Herança	Variável História familiar infrequente (5-10%)	Variável História familiar infrequente (75-90%)	MODY: autossômica dominante; > 2 a 3 gerações
Frequência entre todos os tipos de DM	5- 10 %	90 – 95 %.	Aproximadamente 2%
Patogênese	Autoanticorpos contra células β pancreáticas; Deficiência absoluta de insulina.	Resistência à insulina; Prejuízo na secreção de insulina; Deficiência parcial ou absoluta de insulina.	Mutação em genes de fatores de transcrição ou gene da glucoquinase das células β .

Fonte: ADA, 2022; SBD, 2022; PETERSMANN et al., 2019; PUNTHAKE et al., 2018

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; MODY- Maturity onset diabetes of the Young;

QUADRO 10 - Diferenças clínicas entre DM1, DM2 e Diabetes Monogênico (continuação)

Manifestações Clínicas	DM1	DM2	Diabetes Monogênico
Manifestações clínicas iniciais mais comuns	Agudos: poliúria, polidipsia, polifagia; Perda de peso não intencional; Hiperglicemia severa (>360 mg/dl).	Insidioso; Assintomático a sintomas leves/moderados; Hiperglicemia moderada.	Insidioso; Hiperglicemia variável.
Cetoacidose diabética	Comum	Rara	Rara (exceto no DM neonatal)
Comorbidades mais associadas	Tireoidites autoimunes; Doença Celíaca.	Hipertensão arterial sistêmica; Obesidade; Síndrome Metabólica.	Cistos renais dependendo do tipo de MODY.
Autoanticorpos contra células β	Usualmente presentes	Ausentes	Ausentes
Peptídeo C	Baixo/Indetectável < 0,6 ng/ml após 5 anos de início do DM Na ausência de anticorpos: considerar DM1 idiopático	Normal/ alto ao diagnóstico >0,6 ng/ml após 5 anos de início do DM	Normal >0,6 ng/ml após 5 anos de início do DM)
Tratamento de primeira linha	Insulina	Agentes anti-hiperglicêmicos não insulínicos; Necessidade gradual de insulina pode ocorrer.	Depende do subtipo

Fonte: ADA, 2022; SBD, 2022; PETERSMANN et al., 2019; PUNTHAKE et al., 2018

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; MODY- Maturity onset diabetes of the Young;

2.4 Outros tipos específicos de DM (exceto Diabetes Monogênico)

2.4.1 Defeitos genéticos na ação da insulina (Quadro 11)

QUADRO 11 - Defeitos genéticos na ação da insulina

DEFEITOS	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS
Síndrome de resistência à insulina tipo A	<ul style="list-style-type: none"> • Resistência insulina severa e acantose nigricans. • Crescimento normal; • Mulheres apresentam hiperandrogenismo ovariano que normalmente se apresenta no período peripuberal.
Leprechaunismo	<ul style="list-style-type: none"> • Resistência à insulina muito severa devido a mutações no gene do receptor de insulina. • Características dismórficas (élficas) como orelhas protuberantes e de implantação baixa, narinas dilatadas e lábios grossos, retardo de crescimento, déficit de crescimento e morte precoce. • Acantose nigricans, hipertricose, hirsutismo, aumento mamário, distensão abdominal e lipoatrofia.
Síndrome de Rabson-Mendenhall	<ul style="list-style-type: none"> • Acantose nigricans, aumento fállico, pseudopuberdade precoce e dentes, cabelos e unhas anormal; • Hiperplasia da glândula pineal é uma característica incomum; • O prognóstico é ruim, pois o DM é de difícil controle mesmo com altas doses de insulina; • A administração de leptina resultou em uma melhora parcial nesta síndrome.
Diabetes lipoatrófico	<ul style="list-style-type: none"> • ex:Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip (BSCL) é caracterizada pela associação de lipoatrofia, hipertrigliceridemia, hepatomegalia e características acromegalóides.

Fonte: adaptado de FEINGOLD, 2019; HAROUCH et al., 2018; GRASSO et al., 2013; SORKINA; CHICHKOVA, 2021

2.4.2 Doenças do pâncreas exócrino*:

São citados neste subtipo as seguintes condições (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022):

- Pancreatite
- Trauma ou pancreatemia
- Neoplasia pancreática
- Fibrose cística
- Hemocromatose
- Pancreatopatia fibrocalculosa

Os principais critérios diagnósticos para doença pancreática endócrina foram descritos por Petersmann et al. (2019) e são citados no quadro 12:

QUADRO 12 - Critérios diagnósticos de doença do pâncreas exócrino

CRITÉRIOS	MANIFESTAÇÕES
Principais (todos)	<ul style="list-style-type: none"> ● Insuficiência pancreática exócrina (documentada por exames de fezes para elastase-1 ou um teste funcional direto) ● Imagem patológica do pâncreas (endossonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada) ● Falta de marcadores para DM1
Adicionais	<ul style="list-style-type: none"> ● Função da célula β prejudicada (por exemplo, HOMA-β, quociente de peptídeo C /glicose) ● Ausência de resistência à insulina muito elevada (por exemplo, HOMA-IR) ● Secreção de incretinas reduzidas (por exemplo, GLP-1, polipeptídeo pancreático) ● Baixos valores séricos de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K)

Fonte: adaptado de Petersmann et al. (2019).

***Diabetes 3 C ou Pancreoprivic Diabetes:** termo utilizado para casos de DM +anticorpos negativos + outras doenças pancreáticas (evidentes em testes de função pancreática e/ou exames de imagem compatíveis) (ADA, 2022)

***Diabetes pancreático:** termo guarda-chuva que abrange pancreatite (aguda e crônica), trauma ou pancreatectomia, neoplasia, fibrose cística, hemocromatose, pancreatopatia fibrocalculosa, distúrbios genéticos raros e formas idiopáticas (ADA, 2022).

****O diabetes relacionado à fibrose cística** é a comorbidade mais comum em pessoas com fibrose cística, ocorrendo em cerca de 20% dos adolescentes e 40-50% dos adultos. Em comparação com indivíduos com DM1 ou DM2, está associado a pior estado nutricional, doença pulmonar inflamatória mais grave e maior mortalidade (MORAN et al., 2018; GILMOUR et al; 2019)..

Recomendações da ADA (2022) quanto ao **rastreamento de DM na fibrose cística:**

- Triagem anual com um teste oral de tolerância à glicose deve começar aos 10 anos de idade
- Hemoglobina glicada não é recomendada como teste de triagem
- A partir de 5 anos após o diagnóstico de diabetes recomenda-se o monitoramento anual de complicações do diabetes.

2.4.3 Associado a endocrinopatias

São citadas as seguintes condições (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022):

- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Hipertireoidismo
- Somatostatina
- Aldosteronoma

- **O DM secundário a doenças endócrinas geralmente ocorre em indivíduos com defeitos preexistentes na secreção de insulina (THOMAS; PHILIPSON, 2015).**

2.4.4 Secundários a drogas (quimicamente induzido)

Muitos medicamentos estão associados a distúrbios no metabolismo da glicose por meio de mecanismos diferentes (Quadro 13) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

QUADRO 13- Medicamentos associados a distúrbios da glicose

Drogas	Dados disponíveis na literatura
Pentamidina Vacor Pentamidina intravenosa	Podem causar destruição permanentemente das células β pancreáticas.
Antipsicóticos atípicos Clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina (principais)	Ganho de peso; obesidade visceral e hiperglicemia, possivelmente por aumentarem apetite e reduzirem a saciedade. Ganho de peso também influenciado por inatividade física e sedação droga-induzida
Glicocorticóides	Induzem RI, hiperglicemia e dispilidemia
Diuréticos tiazídicos (doses > 25 mg/ dia) Estatinas Ácido nicotínico	Mecanismo desconhecido Aumento de risco com uso de estatinas parece relacionado a Doses maiores em paciente com GJA
Diazóxido	Diminui secreção de insulina. Utilizado no tratamento de hiperinsulinismo endógeno.
Interferon α	Associado a DM com anticorpos contra células β .
Antiretrovirais (HIV)	Inibidores da protease podem inibir GLUT-4 resultando em RI e TDI Inibidores da transcriptase reversa podem levar a RI, lipodistrofia e disfunção mitocondrial

Fonte: LIRA et al., 2021; THOMAS; PHILIPSON, 2015.

GJA- glicemia de jejum alterada; TDI – tolerância diminuída a glicose; RI – resistência insulínica

2.4.5 Secundário a infecções.

São citados (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022):

- Rubéola congênita
- Citomegalovírus

2.4.6 Formas incomuns de DM imunomediado (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

- Síndrome da pessoa rígida *

***Stiff man: Distúrbio raro do sistema nervoso central caracterizado por rigidez e espasmos musculares desencadeados por estímulos nos músculos predominantemente axiais e proximais dos membros. Associada na sua forma mais comum a desenvolvimento de anticorpos anti-GAD, podendo coexistir com outras doenças autoimunes, incluindo DM1 (um terço dos casos), doença autoimune da tireóide, anemia perniciosa, doença celíaca, vitiligo (FEINGOLD, 2019; ADA, 2014).**

- Síndrome de resistência à insulina tipo B (por anticorpos anti receptor de insulina)

2.4.7 Outras síndromes genéticas associadas ao DM (ADA, 2022).

- Síndrome de Down
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Wolfram *
- Síndrome de Prader Willi
- Ataxia de Friedreich
- Coreia de Huntington
- Distrofia miotônica
- Porfíria

***Síndrome de Wolfram (condição autossômica recessiva) o DM surge em na 1ª década de vida, seguido de perda visual a partir da 2ª década. Pode ser diagnosticada equivocadamente como DM1, e a alteração visual pode ser atribuída à retinopatia. Cerca de 90% dos casos são decorrentes de mutações no gene WFS1. O teste genético em pacientes com SW promove a confirmação diagnóstica e o encaminhamento precoce para acompanhamento de comorbidades associadas (oftalmológicas, neurológicas e auditivas) (RIGOLI et al., 2018).**

2.5 Diabetes Mellitus Gestacional

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é caracterizado pelo desenvolvimento de hiperglicemia crônica durante a gravidez. É denominado diabetes diagnosticado na gestação (do inglês *overt diabetes*) ou diabetes mellitus gestacional (DMG). O diabetes mellitus diagnosticado na gestação é identificado na gestante sem diagnóstico prévio de DM, que apresenta níveis glicêmicos que preenchem os critérios de DM fora da gestação, enquanto o diabetes mellitus gestacional é caracterizado pela intolerância aos carboidratos, que se inicia durante a gestação, porém não preenche os critérios de diagnóstico de DM fora da gestação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

A fisiopatologia, rastreamento e diagnóstico do Diabetes Mellitus Gestacional serão abordados minuciosamente em um próximo volume dos Protocolos no Diabetes Mellitus, contudo, no fluxograma 9 apresentaremos algoritmo de rastreamento e diagnóstico segundo a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) e adotado no Brasil.

3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE DIABETES MELLITUS

Atualmente, os critérios aceitos para o diagnóstico do DM estão bem estabelecidos e descritos no Quadro 14. Tais critérios possuem nível A de evidência (ADA, 2022). Vale ressaltar que o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) deve ser realizado com os cuidados preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (QUADRO 15). As principais vantagens e desvantagens de cada teste diagnóstico foram resumidas no quadro 16.

QUADRO 14- Critérios diagnósticos para DM

CRITÉRIOS	COMENTÁRIOS
GPJ \geq 126 mg/ dl.*	O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 h
GP de 2 horas \geq 200 mg/dL durante o TOTG. *	Realizado conforme descrito pela OMS, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvido em água.
HbA1C \geq 6,5%. *	Realizado em laboratório usando um método certificado pelo NGSP e padronizado para o ensaio DCCT.
GP \geq 200 mg/dL casual	Em pacientes com sintomas inequívocos** de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica.

Fonte: adaptado ADA, 2022, SBD, 2022

GPJ: glicemia plasmática de jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância a glicose; HbA1C: hemoglobina glicada; OMS: Organização Mundial de Saúde; NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*; DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*.

*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois testes com resultados anormais em uma mesma amostra ou em amostras diferentes.

** Sintomas inequívocos: poliúria, polifagia, nictúria, perda de peso inexplicada.

QUADRO 15- Teste de Tolerância à Glicose Oral de 75g de acordo com diretrizes da OMS

Realizar o teste pela manhã
<ul style="list-style-type: none"> • Após 8-12 h de jejum de alimentos, nicotina e álcool • Após uma dieta rica em carboidratos \geq 3 dias (\geq 150 g de carboidratos por dia) • Sentado ou deitado (sem esforço muscular); não fumar antes ou durante os testes
No momento 0, ingerir 75g de glicose (ou quantidade equivalente de hidrolisado de amido) em 250-300ml de água em 5min.
<ul style="list-style-type: none"> • Crianças 1,75g/kg (máximo 75g) • Amostragem de sangue venoso nos pontos nos tempos 0 e 120 min • Processamento e armazenamento adequados de amostras
Contraindicações
<ul style="list-style-type: none"> • Vigência de doenças intercorrentes • Ressecção gastrointestinal • Doenças gastrointestinais com reabsorção alterada • Diabetes mellitus já foi diagnosticada.

Fonte: adaptado de Petersmann et al. (2019).

TOTG- teste oral de tolerância à glicose; OMS – Organização Mundial de Saúde

QUADRO 16- Vantagens e desvantagens de teste diagnóstico de DM

PARÂMETRO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
GPJ	<ul style="list-style-type: none"> • Padrão estabelecido • Rápido e fácil • Prediz complicações microvasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta variabilidade no dia a dia • Inconveniente (jejum) • Interferências de condições agudas • Menor reprodutibilidade
GP 2h no TOTG	<ul style="list-style-type: none"> • Padrão estabelecido • Prediz complicações microvasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta variabilidade no dia a dia • Inconveniente • Pouco palatável • Custo
HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> • Conveniente (qualquer hora do dia) • Amostra estável • Baixa variabilidade no dia a dia • Prediz complicações microvasculares • Melhor preditor de DVC que demais testes 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenciada por algumas variáveis (quadro 11) • Necessidade de ensaios padronizados e validados • Menor sensibilidade diagnóstica • Custo • Não utilizada no DMG e FC

Fonte: adaptado de NATHAN, 2015; SBD, 2022.

GPJ: glicemia plasmática de jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância a glicose; HbA1C: hemoglobina glicada; DVC: doenças cardiovasculares; DMG: diabetes Mellitus gestacional; FC: Fibrose cística.

A hemoglobina glicada (HbA1c) pode ser utilizada como critério diagnóstico para o DM, com o pressuposto de que avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e seus valores permanecem estáveis após a coleta. Indivíduos considerados com DM são aqueles com HbA1C $\geq 6,5\%$, avaliada por meio do método HPLC (*high-performance liquid chromatography*), a ser confirmado em outra coleta, porém dispensável em caso de sintomas clássicos ou glicemia maior que 200 mg/dL (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

O teste de HbA1C deve ser realizado usando um método certificado pelo NGSP (www.ngsp.org). Os ensaios de HbA1C no local de atendimento (*point of care* – POC) não foram estudados prospectivamente para o diagnóstico de DM e não são recomendados para esta finalidade, se utilizados devem ser confirmados com teste validado (AMERICAN DIABETES

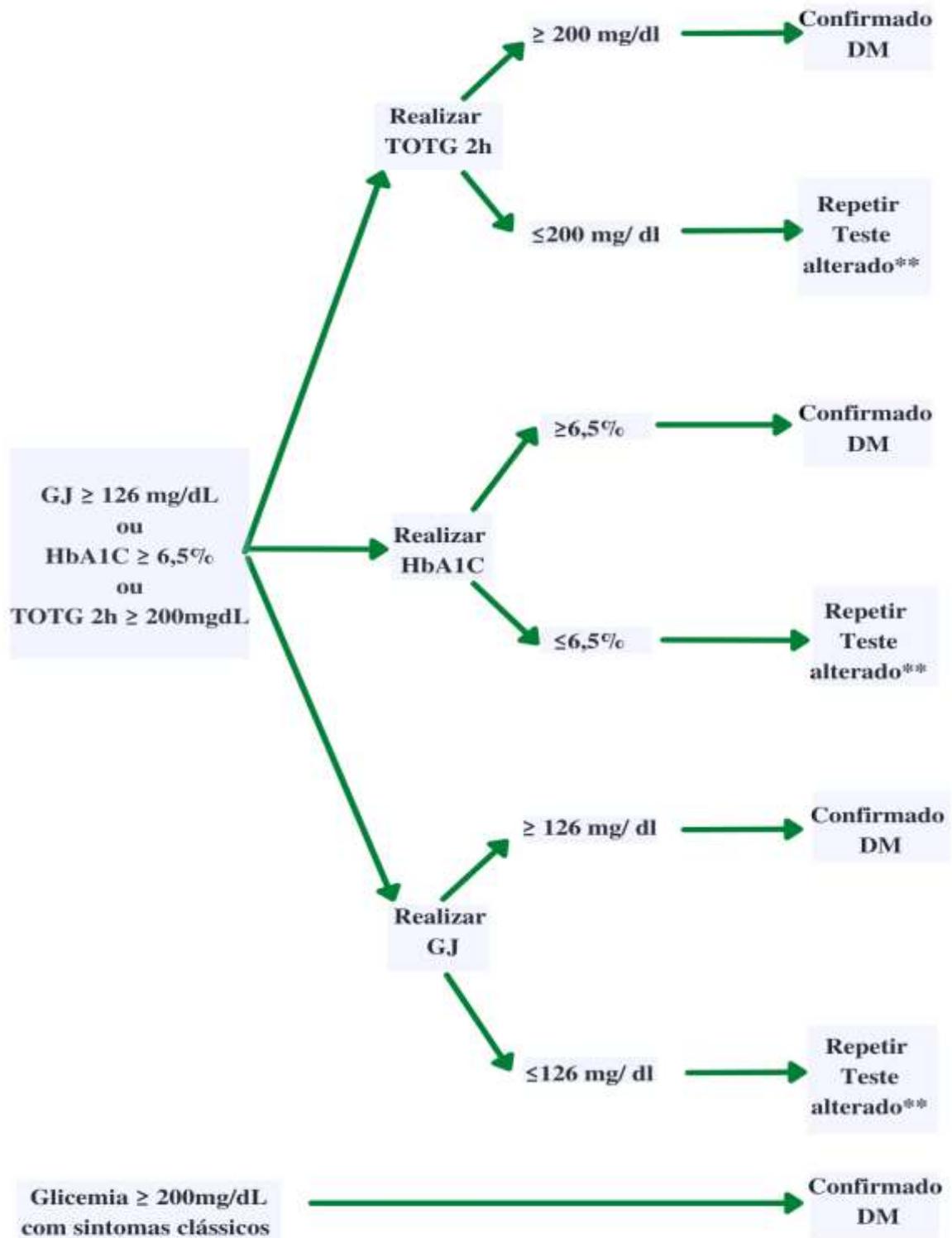
ASSOCIATION, 2022). Quando a HbA1C for utilizada para diagnosticar DM é importante reconhecer que esse teste é uma medida indireta da média de níveis de glicose no sangue e considerar outros fatores que podem influenciar na glicação da hemoglobina independentemente da glicemia (Quadro 17).

QUADRO 17- Variáveis que podem influenciar na HbA1C

Raça/Etnia	Afro-americanos podem ter níveis mais elevados que os não-hispânicos brancos, com glicemia de jejum e pós-prandial similares
Hemoglobinopatias/Variantes de Hemoglobina	Extensão da interferência depende do método de avaliação
Condições com aumento do turnover de eritrócitos <ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálise • Anemia Falciforme • Deficiência de G6PD • Gravidez • Perda recente de sangue ou transfusão sanguínea • Terapia com eritropoetina 	Situações nas quais somente a glicemia plasmática pode ser utilizada para diagnóstico
Tratamento anti-retroviral do HIV	Menos confiável que glicemia plasmática;
Pós-parto	Menos confiável que glicemia plasmática
Anemia Hemolíticas Vitamina C e E em altas doses (> 20g)*	Situações que podem diminuir falsamente a HbA1c Menos confiável que glicemia plasmática *Podem inibir a glicação da hemoglobina
Hipertrigliceridemia grave (>2000 mg/dl) Hiperbilirrubinemia (>50 mg/dl) Ingestão crônica de salicilatos (3 a 6 g /dia) Alcoolismo crônico* Fenobarbital Insuficiência renal	Situações que podem elevar falsamente a HbA1C *Devido ligação do acetaldeído à hemoglobina

recomendado que o segundo teste, que pode ser uma repetição do teste inicial (preferencialmente) ou um teste diferente, seja realizado sem demora. Por exemplo, se a HbA1c for 6,8% e no teste repetido 6,7%, o diagnóstico de diabetes será confirmado (FLUXOGRAMA 2). Se dois testes diferentes (como HbA1c e glicemia de jejum) estiverem anormais quando analisados na mesma amostra ou em duas amostras diferentes, isso também confirma o diagnóstico. Por outro lado, se um paciente apresentar resultados discordantes em dois testes diferentes, o resultado do teste que estiver acima do ponto de corte do diagnóstico deve ser repetido, e o diagnóstico deverá ser realizado com base no teste confirmado. Por exemplo, se um paciente atende ao critério de diabetes de HbA1C (dois resultados $\geq 6,5\%$, mas não de glicemia de jejum ($< 126 \text{ mg / dL}$), essa pessoa deve ser considerada com DM (FLUXOGRAMA 3) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

FLUXOGRAMA 1 - Diagnóstico laboratorial de Diabetes Mellitus

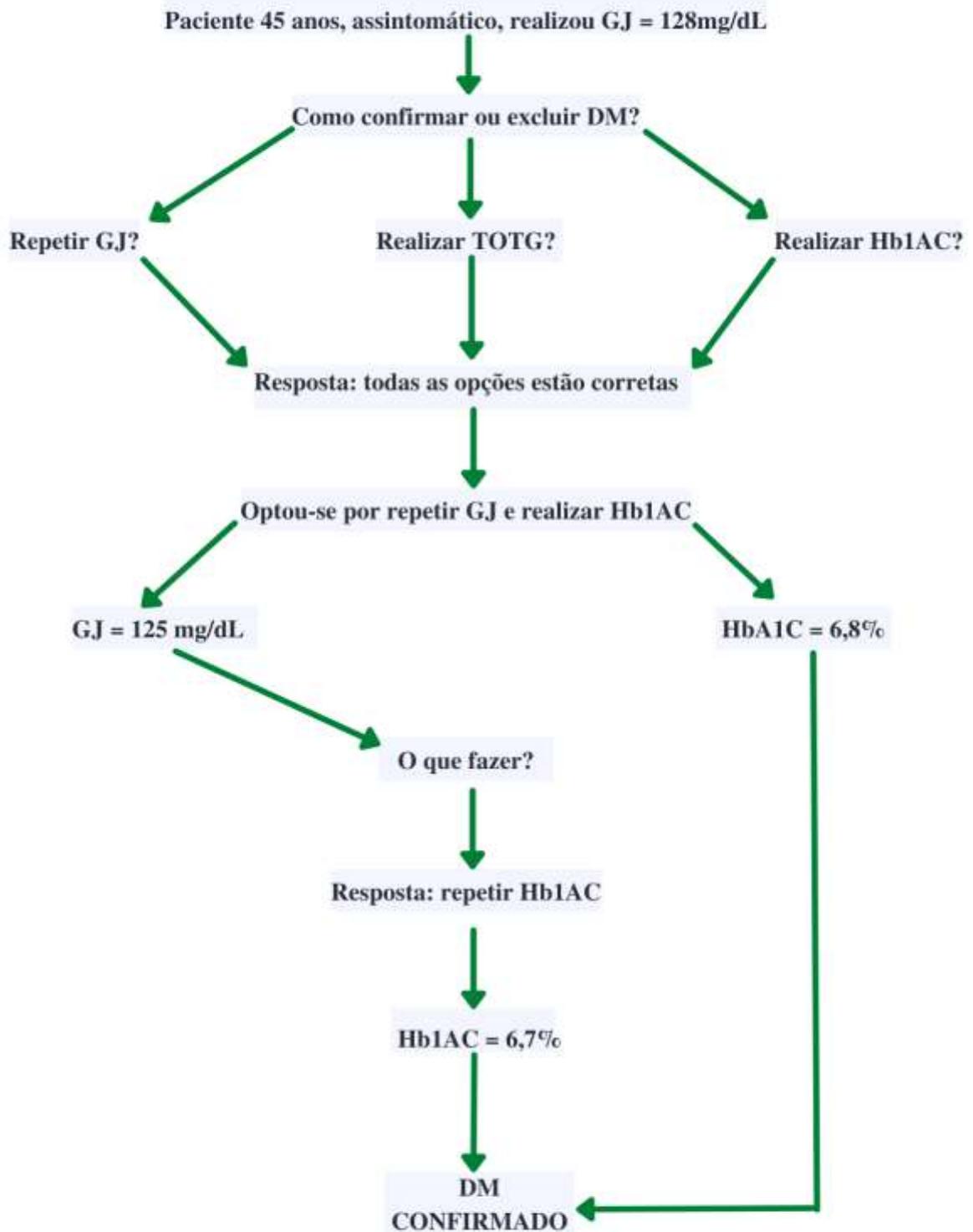


Fonte: adaptado de ADA, 2022; SBD, 2022.

*A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos testes alterados, idealmente o mesmo teste alterado em segunda amostra de sangue.

**Se teste repetido apresentar resultado normal, o profissional de saúde pode optar em repetir o teste em 3-6 meses.

FLUXOGRAMA 2 - Exemplo A

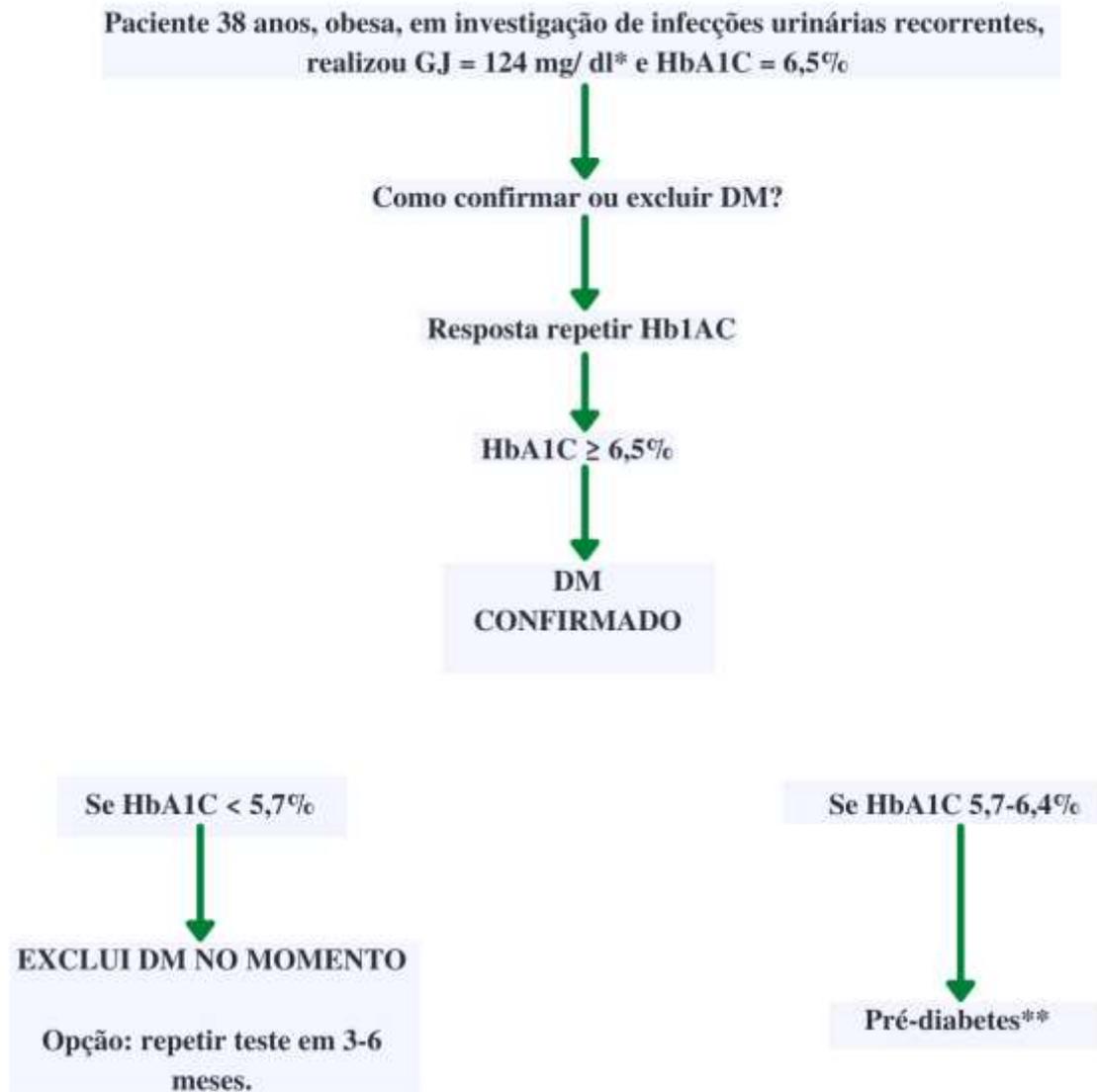


Fonte: banco de dados dos autores

*Considerar em situações com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl, realizar TOTG.

DM - Diabetes Mellitus; TOTG - teste oral de tolerância à glicose; GJ - glicemia de jejum; HbA1C- Hemoglobina glicada

FLUXOGRAMA 3 - Exemplo B



Fonte: banco de dados dos autores

*Considerar em situações com glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl, realizar TOTG.

** Pre-diabetes será abordado na seção 4

DM - Diabetes Mellitus; TOTG - teste oral de tolerância à glicose; GJ - glicemia de jejum; HbA1C- Hemoglobina glicada

4 PRE-DIABETES

“Pré-diabetes” é o termo usado para indivíduos cujos níveis de glicose não atendem aos critérios para diabetes, mas têm metabolismo anormal de carboidratos (ADA, 2022).

Os critérios que definem pré-diabetes estão descritos no quadro 18, e não devem ser vistos como entidades clínicas individuais e sim como fatores de risco para progressão para diabetes e doenças cardiovasculares (DCV) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022). A glicemia de jejum alterada (GJA) e a tolerância diminuída à glicose (TDG) estão associados a obesidade (especialmente visceral), dislipidemia (hipertrigliceridemia e/ou baixo colesterol HDL) e hipertensão. Indivíduos com HbA1C de 5,7 a 6,4% devem ser informados sobre seu risco aumentado de diabetes e doenças cardiovasculares e aconselhados sobre estratégias eficazes, como perda de peso e atividade física, para diminuir seus riscos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

QUADRO 18- Critério laboratoriais de pré-diabetes

Glicemia de jejum alterada (GJA) ou	GPJ de 100 a 125 mg/ dl
Tolerância diminuída à glicose (TDG) ou	GP de 2 horas no TOTG (75 g) de 140 a 199 mg /dl
Hemoglobina glicada (HbA1C)	HbA1C de 5,7 a 6,4%

Fonte: adaptado ADA, 2022; SBD, 2022.

GJA: glicemia de jejum alterada; TDG: tolerância diminuída a glicose; GPJ: glicemia plasmática de jejum; GP: glicemia plasmática; TOTG: teste oral de tolerância a glicose; HbA1C: hemoglobina glicada

5 TRIAGEM PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM ADULTOS E JOVENS ASSINTOMÁTICOS

Os principais fatores de risco para DM2 estão bem estabelecidos: história familiar da doença, idade avançada, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes de síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

Os testes de rastreamento de pré-diabetes e DM2 são os mesmos. Para indivíduos sintomáticos é mandatório coleta de exames para confirmação diagnóstica de DM2. Para os assintomáticos a presença de fatores de risco impõe rastreamento para diagnóstico precoce nestes indivíduos. Se a investigação laboratorial for normal, sugere-se repetição da triagem em intervalos de 3 anos ou mais frequentemente, se indicado. Na presença de pré-diabetes, recomenda-se reavaliação anual (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). O quadro 19 apresenta a proposta da ADA para triagem de DM2 em adultos assintomáticos.

QUADRO 19 - Recomendações da ADA para rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos

Idade a partir de 35 anos
Adultos com sobrepeso ou obesidade (IMC > 25 kg/m² ou > 23 kg/m² em asiáticos americanos) que tenham um ou mais dos seguintes fatores de risco: <ul style="list-style-type: none"> • História familiar de DM2 em parente de 1º grau • Etnias de alto risco (ex. afrodescendentes, hispânicos, nativos americanos) • História de doença cardiovascular • Hipertensão (PA ≥ 140 / 90 mmHg ou em tratamento) • Colesterol HDL < 35 mg/dl e/ ou triglicérides > 250 mg/ dl • Síndrome dos ovários policísticos • Sedentarismo • Outras condições associadas a resistência à insulina (ex. acantose nigricans)
Pacientes com pré-diabetes
História prévia de DMG
Pessoas que vivem com HIV

Fonte: adaptado da ADA, 2022.

ADA- American Diabetes Association; DMG – Diabetes Mellitus Gestacional; IMC- índice de massa corporal; PA- pressão arterial; HIV – Human Immunodeficiency Virus

Em adultos com testes de triagem normais, porém mais de um fator de risco para DM2, é recomendado repetir o rastreamento laboratorial anualmente (SBD, 2022).

É recomendado rastreamento anual para DM nos pacientes com história de DMG, endocrinopatias, doenças pancreáticas, ou condições frequentemente associadas ao DM, como doença periodontal e esteatose hepática (SBD, 2022; MONROE et al., 2015).

Para pessoas que vivem com HIV, o rastreamento de DM deve ser realizado com glicemia plasmática de jejum. A triagem deve ser realizada antes de iniciar terapia antiretroviral, após 3- 6 meses de iniciada ou trocada terapia antiretroviral e se resultado normal, rastrear anualmente (ADA, 2022)

Triagem de DM antes e durante tratamento com medicações hiperglicemiantes: corticóides (prednisona > 20 mg, hidrocortisona > 50 mg, dexametasona > 4 mg dia) e antipsicóticos (clorpromazina, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona) é recomendada (SUH et al. 2017; IMATOH et al. 2017; HOLT et al., 2019).

A triagem para DM2 também deve ser considerada em jovens na puberdade ou com idade > 10 anos com excesso de peso (percentil 85) ou obesidade (percentil 95) e que têm um ou mais fatores de risco associados ao diabetes (ADA, 2022).

Fatores de risco para DM2 em jovens (ADA, 2022):

- História materna de diabetes ou DMG durante a gestação da criança.
- História familiar de DM2 em parente de primeiro ou segundo grau.
- Raça/etnia (nativo americano, afro-americano, latino, asiático-americano, ilhas do pacífico)
- Sinais de resistência à insulina ou condições associadas à resistência à insulina (acantose nigricans, hipertensão, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos ou baixo peso para idade gestacional)

6 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DIFERENCIAL DE DM NOS ADULTOS JOVENS

Em indivíduos jovens com DM, o diagnóstico da etiologia da doença é desafiador. Como já referido neste protocolo existe uma sobreposição dos tipos mais comuns, DM1 e DM2, com alguns subtipos mais raros, como o DM monogênico. Adicionalmente, o diagnóstico de DM monogênico necessita de teste genético para confirmação devido sua grande relevância clínica que pode implicar em mudanças na terapêutica e no prognóstico e direciona o aconselhamento familiar. Todavia, tal teste não é amplamente disponível para a maioria da população.

A história clínica e exame físico, além de utilização de algoritmos de investigação, são ferramentas essenciais na condução do paciente adulto jovem com DM.

Aspectos de anamnese e exame físico a serem investigados em jovens com DM

- Idade de diagnóstico/sintomatologia;
- História familiar (realização de heredograma);
- Antecedentes patológicos (síndrome do ovário policístico, HAS);
- Medicações;
- Peso ao diagnóstico;
- Sinais de resistência à insulina (skin tags e acantose nigricans, fotos A e B, respectivamente);
- Presença de outras doenças autoimunes;
- História familiar de doenças autoimunes

Fonte: Posicionamento SBD nº 6/ 2019.

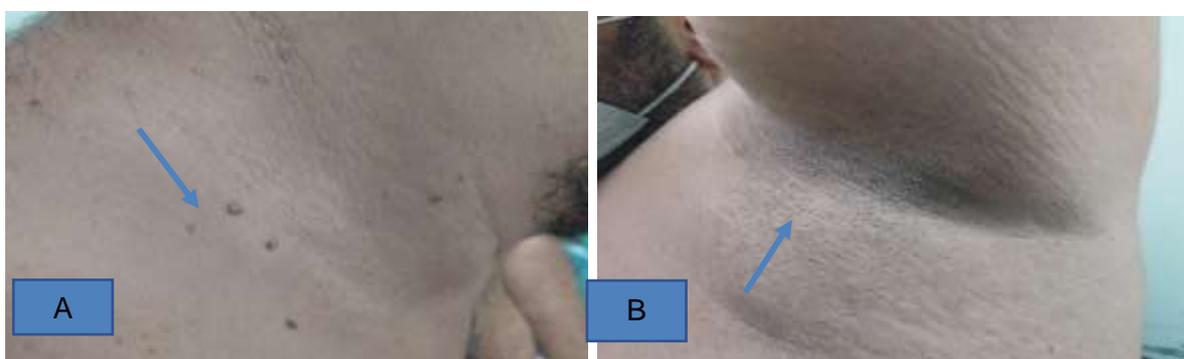
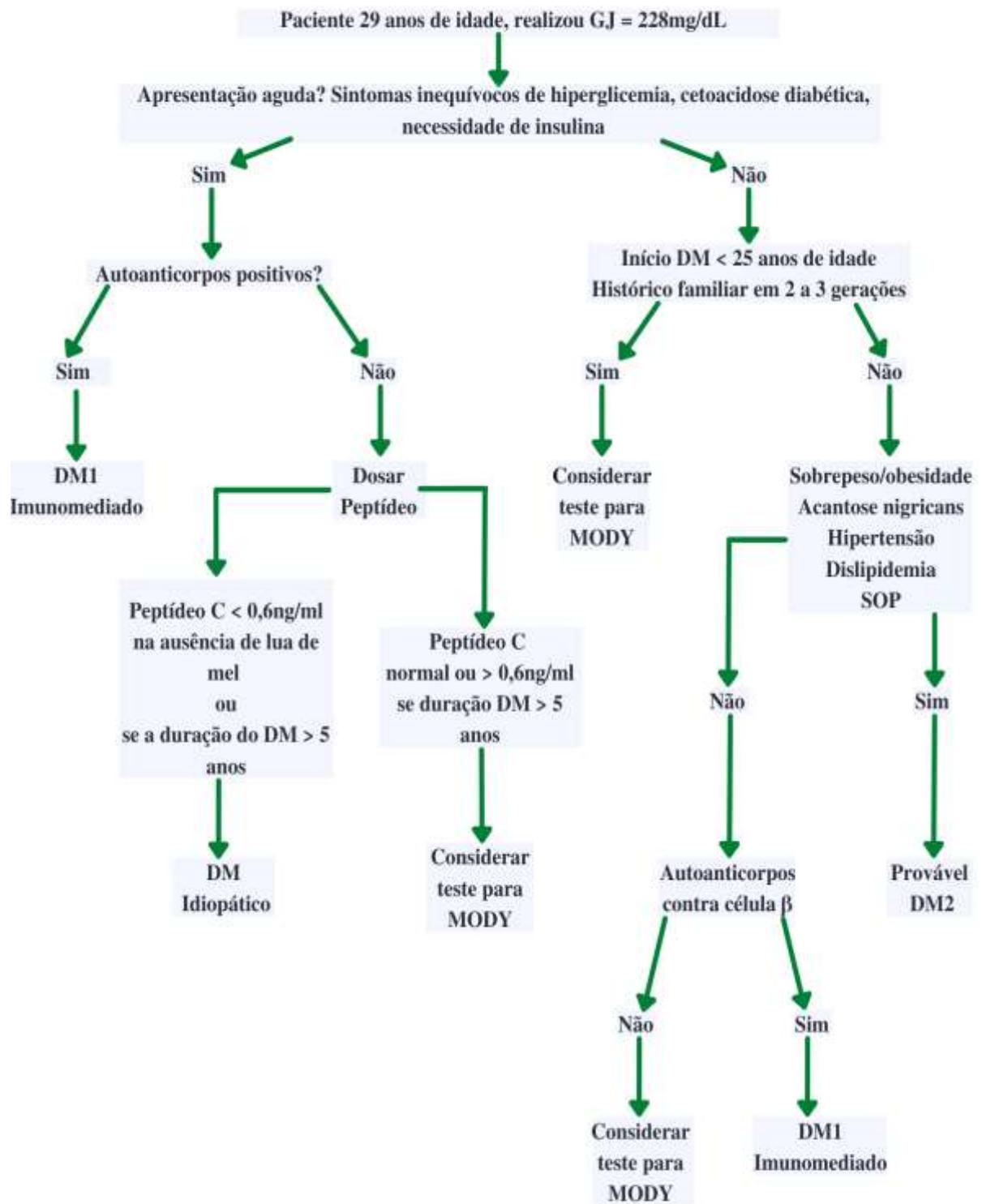


Foto A: *Skin tag* em região cervical; Foto B: acantose nigricans em axila

Fonte: banco de dados dos autores.

Propomos neste protocolo fluxogramas que podem auxiliar os profissionais envolvidos no atendimento destes pacientes a identificar o provável tipo de DM, baseados em uma somatória de características clínicas e resultados de exames laboratoriais mais preditivos dos principais tipos no adulto jovem com DM (FLUXOGRAMAS 4, 5 e 6).

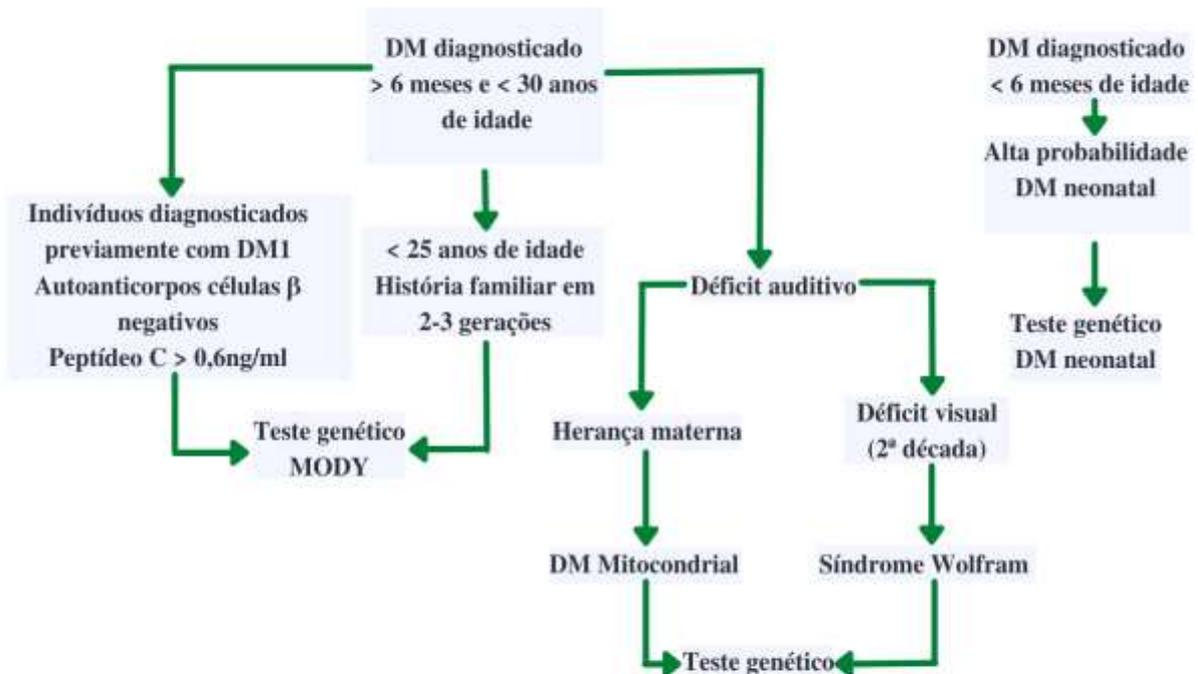
FLUXOGRAMA 4 - Diagnóstico Etiológico de DM nos Jovens



Fonte: adaptado de BUZZETTI, ZAMPETTI, MADDALONI, 2017; PETERSMANN et al., 2019; PUNTHAKE et al., 2018; Posicionamento Oficial SBD nº 06/2019; SERBIS et al., 2021; SBD, 2022.

DM – Diabetes Mellitus; DM1- diabetes mellitus tipo 1; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; MODY- *Maturity onset diabetes of the Young*; GJ - glicemia de jejum

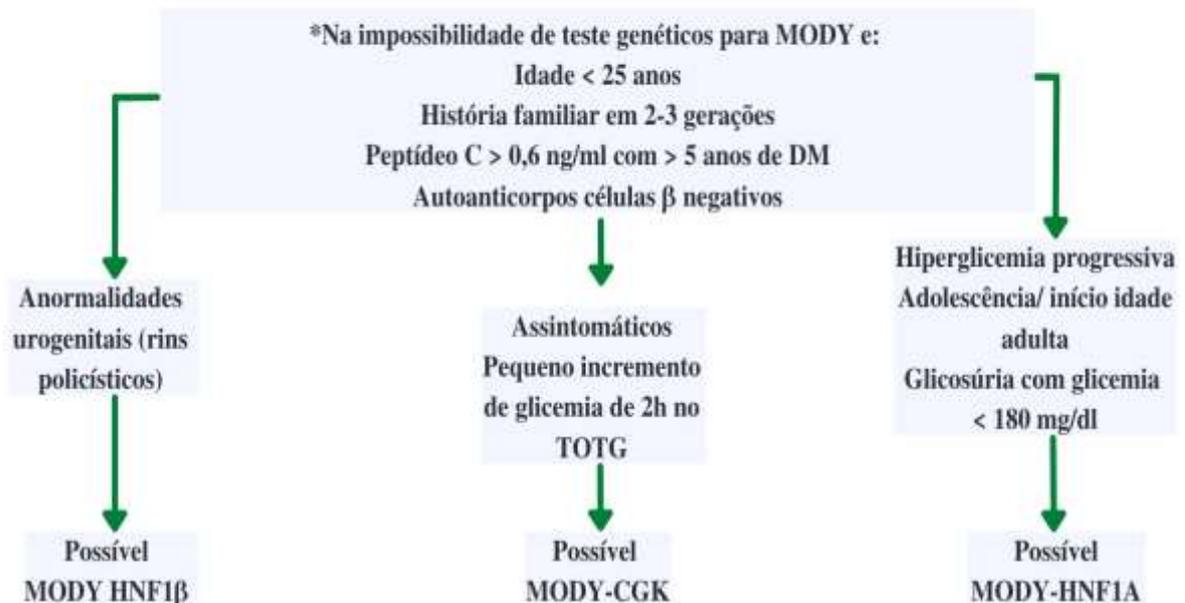
FLUXOGRAMA 5 - Diagnóstico Etiológico de DM em Jovens (Tipos Raros)



Fonte: adaptado de YANG et al., 2020; Posicionamento Oficial SBD no 06/2019.

DM - Diabetes Mellitus

FLUXOGRAMA 6 - Diagnóstico Etiológico de DM em Jovens (Tipos Raros)



Fonte: adaptado de CARMODY et al., 2016; RUBIO-CABEZAS et al., 2014; Posicionamento oficial SBD no 6/ 2019

MODY - Maturity onset diabetes of adulthood; CGK – glucoquinase; HNF- fator hepatocítico nuclear; TOTG – teste oral de tolerância a glicose.

O teste genético mais comumente indicado para condições em que existem inúmeros genes como possível etiologia é o sequenciamento paralelo em larga escala (painel genético para avaliação de múltiplos genes ao mesmo tempo). No entanto, em quadros sindrômicos típicos como o DM mitocondrial, em que a grande maioria dos casos é causada por uma mesma mutação, a avaliação pela técnica de Sanger é mais apropriada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

O uso da calculadora de probabilidade pode ser uma ferramenta útil para rastreio inicial de casos suspeitos de MODY, contudo tal instrumento não foi ainda avaliado em não caucasianos. Estudos brasileiros apontam que resultados iguais ou superiores a 60% podem indicar os melhores candidatos para realização de painel genético (MAGALHÃES et al., 2019; TARANTINO et al., 2020). A calculadora está disponível no site <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>, e em plataformas mobile iOS e Android como o aplicativo *Diabetes Diagnostics*. Mais informações sobre os testes genéticos em DM monogênico podem ser obtidas no site <http://diabetesgeneticosp.com>.

Figura 4 – MODY Probability Calculator

The image shows a screenshot of the 'MODY Probability Calculator' web form. The form is titled 'MODY Probability Calculator' and features the 'EXETER DIABETES' logo. It contains several input fields and radio button options:

- Age at diagnosis (years):** A text input field.
- Sex:** Radio buttons for 'Male' and 'Female'.
- Currently treated with insulin or tablets:** Radio buttons for 'Yes' and 'No'.
- Time to insulin treatment (if currently treated with insulin):** Radio buttons for 'Not currently treated with insulin', 'Within 6 months of diagnosis', and 'Over 6 months after diagnosis'.
- BMI (kgm²):** A text input field.
- HbA1c (%) or HbA1c mmol/mol:** Two text input fields.
- Current Age (years):** A text input field.
- Parent affected with diabetes:** Radio buttons for 'Yes' and 'No'.
- Ethnicity:** Radio buttons for 'White' and 'Non-white'.
- Other:** A list of checkboxes for 'Renal cysts', 'Deafness', 'Partial lipodystrophy', 'Severe insulin Resistance in absence of obesity', and 'Severe obesity with other syndromic features'.

At the bottom of the form, there are two buttons: 'Calculate' and 'Reset'.

Fonte: <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>.

7 DIAGNÓSTICO NO DIABETES MELLITUS NEONATAL (DMN)

O diagnóstico de DMN e a realização de testes genéticos devem ser considerados quando (LEMALMAN et al., 2018):

- Hiperglicemia (glicose > 250 mg/dL) persiste além de alguns dias, sem explicação alternativa.
- Níveis de glicose sérica excedem 300 mg/dL, independente do curso do tempo;
- Em qualquer criança que necessite de insulina antes dos 6-12 meses de idade, especialmente naqueles prematuros ou de muito baixo peso ao nascer.

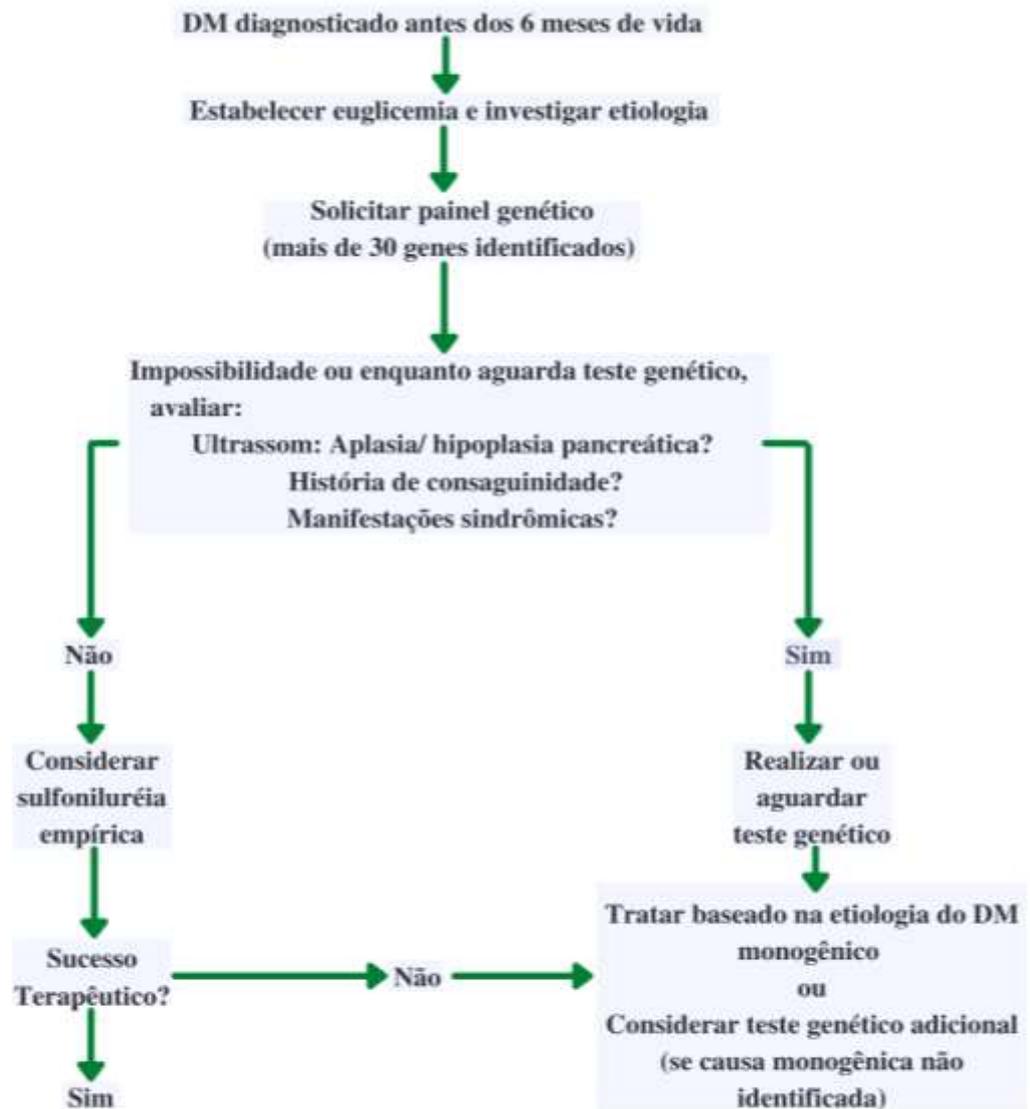
Testes genéticos devam ser realizados em qualquer criança com diabetes neonatal, mesmo que a hiperglicemia se resolva.

Uma causa monogênica subjacente pode levar a grandes diferenças no manejo clínico e é altamente provável quando o diabetes é diagnosticado com menos de 6 meses de idade, e menos provável, mas ainda possível, em crianças com diabetes entre 6 e 12 meses de idade.

Fonte : LEMELMAN et al. 2018.

No Fluxograma 7 deste protocolo é apresentado modelo para investigação de DMN, adaptado dos artigos de revisão de Lemelman et al. (2018) e Neu et al.(2019).

FLUXOGRAMA 7 - Investigação inicial no DM Neonatal

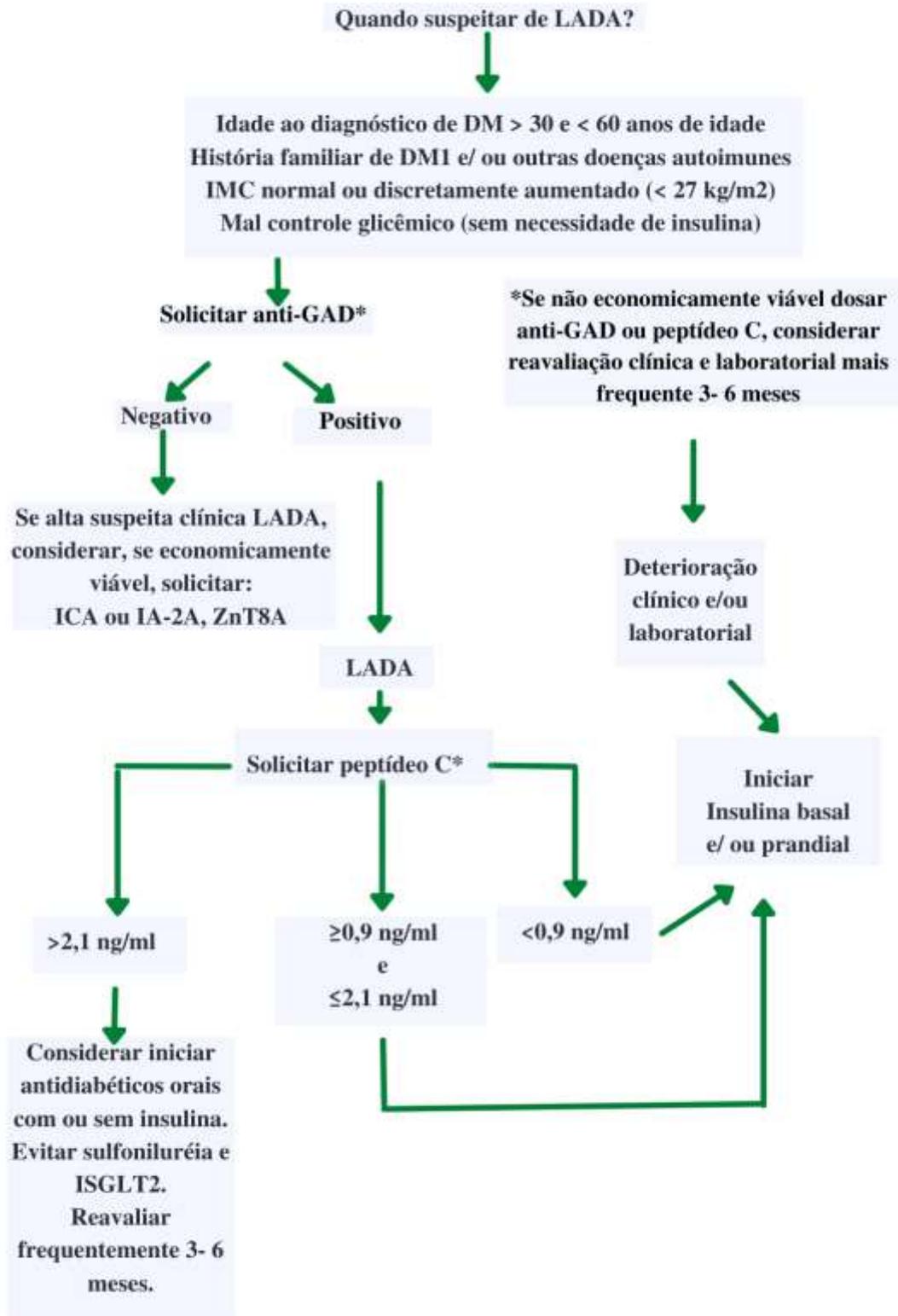


Fonte: adaptado de Lemelman et al.,2018 e Neu et al.,2019

DM - Diabetes Mellitus

8 RASTREAMENTO DE LADA

FLUXOGRAMA 8 - Rastreamento de LADA

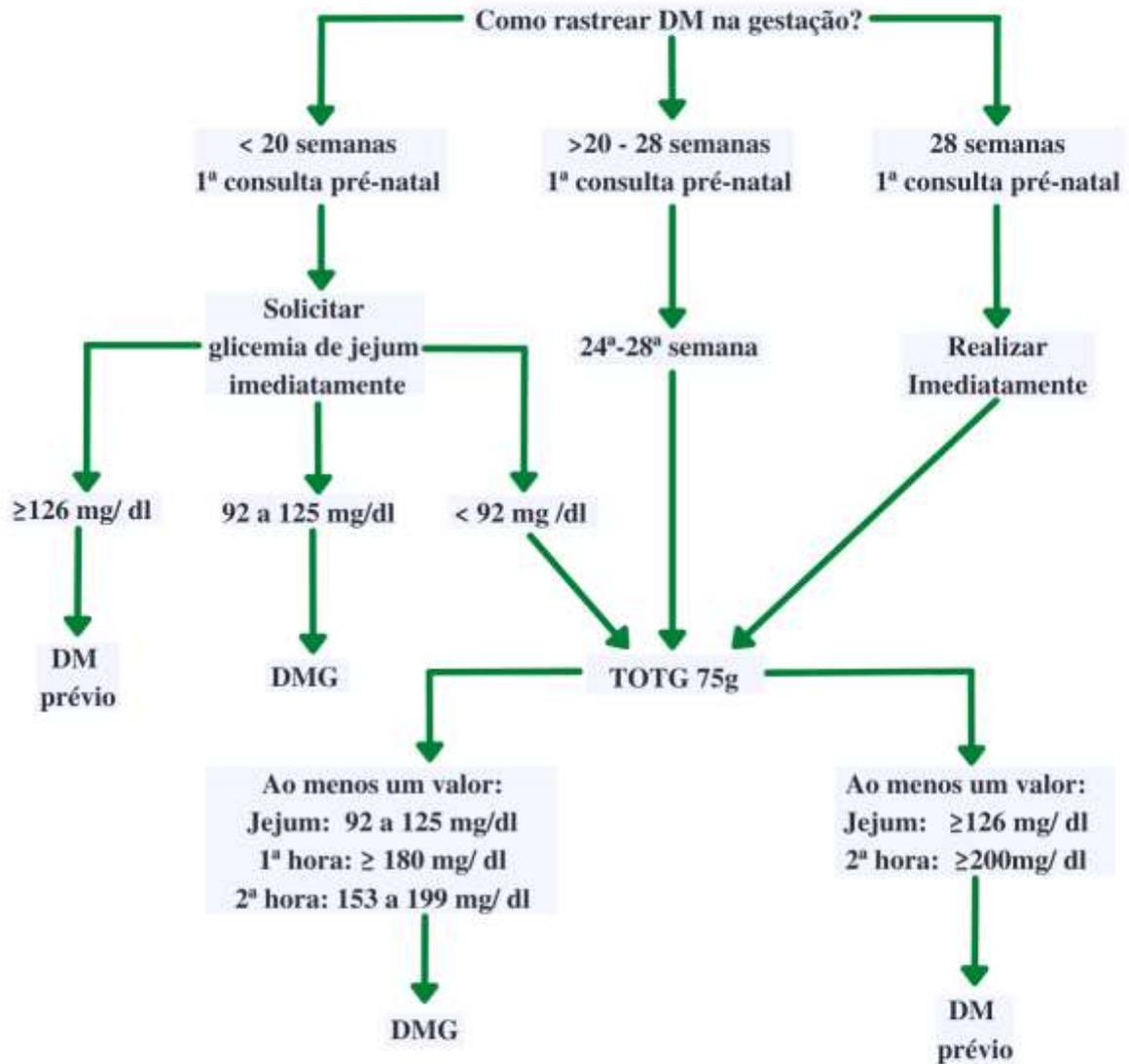


Fonte: adaptado de ANDERSEN et al., 2010; HAWA et al., 2013; BUZZETTI et al, 2020; MADDALONI et al., 2017

LADA - Latente Autoimmune Diabetes of the Adults; ISGLT2 - Inibidores do co-transportador sódio-glicose do tipo 2

9 RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DE DMG

FLUXOGRAMA 9 - Rastreamento e diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional



Fonte: adaptado da *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), 2010.*

DM- Diabetes Mellitus; DMG- Diabetes Mellitus Gestacional; TOTG: teste oral de tolerância à glicose

10 DIAGNÓSTICO DE LIPODISTROFIAS

As lipodistrofias são um grupo de doenças raras de causas diversas caracterizadas por perda variável de gordura corporal (GARG, 2004). Podem ser classificadas com base na extensão ou padrão de perda de gordura (generalizada ou parcial) e se a doença é genética ou adquirida (HUSSAIN; GARG, 2016). Este esquema de classificação simplificado produz 4 subtipos principais: lipodistrofia congênita generalizada (CGL), lipodistrofia generalizada adquirida (AGL), lipodistrofia parcial familiar (FPL) e lipodistrofia parcial adquirida (APL). Podem ainda ser induzidas por drogas (por exemplo, lipodistrofia parcial induzida por terapia antirretroviral altamente ativa [HAART] em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência [HIV] ou lipodistrofias localizadas devido insulina e outras drogas injetáveis) (GARG, 2011).

Dependendo da gravidade e extensão da perda de gordura corporal, os pacientes podem estar predispostos a complicações metabólicas associadas à resistência à insulina (GARG, 2004). Essas complicações metabólicas incluem o início precoce de diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipertensão, síndrome dos ovários policísticos (SOP) e esteatose hepática (GARG, 2011).

A força-tarefa da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) recomenda considerar um grupo de características clínicas simples que deve levar um médico clínico a suspeita de lipodistrofia em um paciente. Esses critérios, e outros citados por Brown et al. (2016) e pelo Posicionamento oficial SBD nº06/2019, estão descritos no quadro 20 e apresentados no fluxograma 10. Como a maioria dos casos de lipodistrofias congênitas generalizadas (ex. Síndrome de *Berardinelli-Seip*, ver quadro 11) são diagnosticados mais precocemente devido à sua aparência física marcante, a descrição dos sintomas clínicos característicos propostos abaixo se concentrou em melhorar a detecção de manifestações mais sutis de lipodistrofia (ou seja, FPL) (HANDELSMAN et al., 2013).

A avaliação por densitometria por dupla emissão de raios X (em inglês, *dual energy x-ray absorptiometry* [DEXA]) pode ser útil para triagem de casos com suspeita de lipodistrofia parcial, em que a relação % gordura - tronco / % gordura - membros inferiores for maior ou igual a 1,5 em grande parte dos casos (HANDELSMAN et al., 2013).

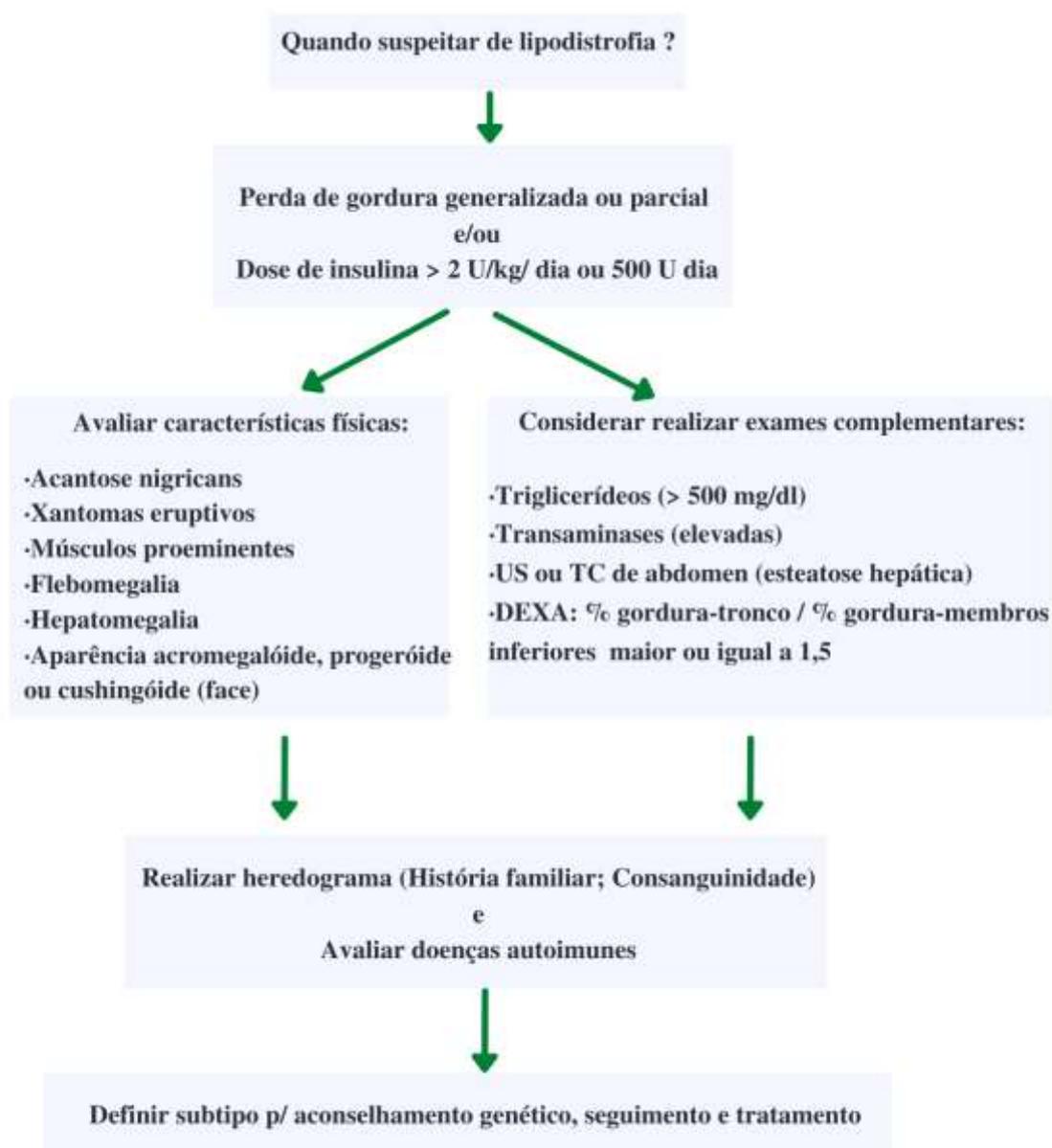
Quadro 20 – Características clínicas de suspeição de Lipodistrofia.

Característica clínica principal
<ul style="list-style-type: none"> • Perda ou ausência de gordura corporal subcutânea de forma parcial ou generalizada.
Característica clínicas de lipodistrofia familiar parcial
<ul style="list-style-type: none"> • Perda de gordura corporal subcutânea, com início em torno ou logo após a puberdade, acometendo extremidades e/ou região glútea (poupa/ acumula gordura em face e abdomen)
Características clínicas de apoio
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de DM com evidência de resistência grave à insulina (necessidade ≥ 2 U/kg/dia, ou atualmente usando 500 U/ dia, acantose nigricans, SOP) • Hipertrigliceridemia ($> 500\text{mg/ dl}$ ou $> 250 \text{ mg/dl}$ após medicação, dieta e exercício ou história de pancreatite secundária) • Evidencia de esteatose hepática ou esteato-hepatite: <ul style="list-style-type: none"> - Hepatomegalia e/ ou elevação de transaminases na ausência de doença hepática conhecida; - Evidencia radiográfica de esteatose hepática. • História familiar de aparência física semelhante e/ou história de perda de gordura • Aparência acromegalóide ou progeróide • Musculatura proeminente, xantomas eruptivos, e flebomegalia (veias dilatadas) nas extremidades • Medida de dobra cutânea (coxa face anterior) com espessura < 10 e < 22 mm pra homens e mulheres adultos, respectivamente. • Hiperfagia desproporcional (não consegue parar de comer, acorda para comer, briga por comida) • Hipogonadismo secundário em homem ou amenorréia primária/secundária em mulheres

Fonte: adaptado de BROWN et al, 2016; HANDELSMAN et al. (2013); Posicionamento oficial SBD nº06/2019;

DM – diabetes mellitus; SOP – síndrome dos ovários policísticos, DEXA- dual energy x-ray absorptiometry

FLUXOGRAMA 10 - Avaliação de suspeição de lipodistrofia em pacientes com DM



Fonte: adaptado de BROWN et al, 2016; HANDELSMAN et al. (2013); Posicionamento oficial SBD nº06/2019;

DM – diabetes mellitus; US - ultrassom; TC - tomografia computadorizada; DEXA- dual energy x-ray absorptiometry;
U - unidades

11 REFERÊNCIAS

- AHLQVIST, Emma *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 361–369, 2018.
- ALONSO, G. Todd *et al.* Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 117–121, 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 37 Suppl 1, p. S81-90, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 45, n. Supplement_1, p. S1–S2, 2022.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 45, n. Supplement_1, p. S17–S38, 2022.
- ANDERSEN, Mette K. *et al.* Latent Autoimmune Diabetes in Adults Differs Genetically From Classical Type 1 Diabetes Diagnosed After the Age of 35 Years. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 2062-2064, 1 set. 2010. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-2188>.
- ATKINSON, Mark A.; EISENBARTH, George S.; MICHELS, Aaron W. Type 1 diabetes. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 383, n. 9911, p. 69–82, 2014.
- BALASUBRAMANYAM, Ashok *et al.* Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 292–302, 2008.
- BARRETT, T. G.; BUNDEY, S. E. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 838–841, 1997.
- BATTAGLIA, Manuela *et al.* Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 5–12, 2020.
- BELHIBA, O. *et al.* Research of anti-GAD and anti-IA2 autoantibodies by ELISA test in a series of Moroccan pediatric patients with diabetes type 1. **African Health Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 1337–1343, 2020.
- BEN HAROUCH, Shani; KLAR, Aharon; FALIK ZACCAI, Tzipora C. INSR-Related Severe Syndromic Insulin Resistance. In: ADAM, Margaret P. *et al.* (org.). **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. *E-book*. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476444/>. Acesso em: 16 mar. 2022.
- BROWN, Rebecca J. *et al.* The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: a multi-society practice guideline. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**,

[S.L.], v. 101, n. 12, p. 4500-4511, dez. 2016. The Endocrine Society.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2466>.

BUTTERMORE, Emily; CAMPANELLA, Veronica; PRIEFER, Ronny. The increasing trend of Type 2 diabetes in youth: an overview. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 102253, 19 ago. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102253>.

BUZZETTI, Raffaella; ZAMPETTI, Simona; MADDALONI, Ernesto. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. **Nature Reviews Endocrinology**, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 674-686, 8 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>.

BUZZETTI, Raffaella *et al.* Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. **Diabetes**, [s. l.], v. 69, n. 10, p. 2037-2047, 2020.

CARMODY, David *et al.* A Clinical Guide to Monogenic Diabetes. *In: GENETIC DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISORDERS*. [S. l.]: Elsevier, 2016. p. 21-30. *E-book*. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128008928000026>. Acesso em: 16 mar. 2022.

COPELAND, Kenneth C. *et al.* Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 96, n. 1, p. 159-167, 2011.

COUPER, Jennifer J. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. **Pediatric Diabetes**, [s. l.], v. 19, p. 20-27, 2018.

DABELEA, Dana *et al.* Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. **JAMA**, [s. l.], v. 311, n. 17, p. 1778-1786, 2014.

DABELEA, Dana *et al.* Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. **JAMA**, [s. l.], v. 317, n. 8, p. 825-835, 2017.

DE FRANCO, Elisa *et al.* The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 386, n. 9997, p. 957-963, 2015.

DEFRONZO, Ralph A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Diabetes**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 773-795, 2009.

EIZIRIK, Décio L.; PASQUALI, Lorenzo; CNOP, Miriam. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. **Nature Reviews. Endocrinology**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 349-362, 2020.

FADINI, Gian Paolo; BONORA, Benedetta Maria; AVOGARRO, Angelo. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System.

Diabetologia, [s. l.], v. 60, n. 8, p. 1385–1389, 2017.

FEINGOLD, Kenneth R. Atypical Forms of Diabetes. In: FEINGOLD, Kenneth R. *et al.* (org.). **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. *E-book*. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279128/>. Acesso em: 16 mar. 2022.

FERRARA-COOK, Christine *et al.* Excess BMI Accelerates Islet Autoimmunity in Older Children and Adolescents. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 580–587, 2020.

GARG, Abhimanyu. Acquired and Inherited Lipodystrophies. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 350, n. 12, p. 1220-1234, 18 mar. 2004. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra025261>.

GARG, Abhimanyu. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 96, n. 11, p. 3313-3325, 1 nov. 2011. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1159>.

GRASSO, Valeria *et al.* Six cases with severe insulin resistance (SIR) associated with mutations of insulin receptor: Is a Bartter-like syndrome a feature of congenital SIR?. **Acta Diabetologica**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 951–957, 2013.

HANDELSMAN, Yehuda *et al.* The Clinical Approach to the Detection of Lipodystrophy an Ace Consensus Statement. **Endocrine Practice**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 107-116, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.4158/endp.19.1.v767575m65p5mr06>.

HANNON, Tamara S; JANOSKY, Janine; ARSLANIAN, Silva A. Longitudinal Study of Physiologic Insulin Resistance and Metabolic Changes of Puberty. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 759–763, 2006.

HANNON, Tamara S.; ARSLANIAN, Silva A. The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 1353, p. 113–137, 2015.

HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 358, n. 19, p. 1991–2002, 2008.

HAWA, Mohammed I. *et al.* Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 908–913, 2013.

HOLT, Richard I. G. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. **Current Diabetes Reports**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 96, 2019.

HUMPHREYS, Anna *et al.* Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following

diagnosis of type 1 diabetes: An ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 155, p. 107789, 2019.

HUSSAIN, Iram; GARG, Abhimanyu. Lipodystrophy Syndromes. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [S.L.], v. 45, n. 4, p. 783-797, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.012>.

ILONEN, Jorma; LEMPAINEN, Johanna; VEIJOLA, Riitta. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 635–650, 2019.

IMATOH, T. *et al.* Development of a novel algorithm for detecting glucocorticoid-induced diabetes mellitus using a medical information database. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 215–220, 2017.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL *et al.* International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 676–682, 2010.

JENSEN, Elizabeth T. *et al.* Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 1573–1578, 2021.

KIM, G.; CAPRIO, S. Diabetes and insulin resistance in pediatric obesity. **Pediatr Clin North Am.**; v. 16, n. 6, p. 1355–1361, 2011.

KLINGENSMITH, G.P. *et al.* TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. **Diabetes Care**, v. 33, n. 9, p. 1970–1975, 2010.

KNIP, Mikael *et al.* Reclassification of asymptomatic beta cell autoimmunity: a critical perspective. **Diabetologia**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 39–42, 2017.

LAMPASONA, Vito *et al.* Islet Autoantibody Standardization Program 2018 Workshop: Interlaboratory Comparison of Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Assay Performance. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 65, n. 9, p. 1141–1152, 2019.

LEMELMAN, Michelle Blanco; LETOURNEAU, Lisa; GREELEY, Siri Atma W. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. **Clinics in Perinatology**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 41–59, 2018.

LIRA, Ruy *et al.* Diabetes Mellitus: classificação e diagnóstico. *In*: **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2021. p. 1116–1148.

LIU, Lingjiao *et al.* Latent Autoimmune Diabetes in Adults With Low-Titer GAD Antibodies: Similar Disease Progression With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 16–21, 2015.

MADDALONI, Ernesto *et al.* Long-term risk of cardiovascular disease in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (UKPDS 85). **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [s. l.], v. 21, n. 9, p. 2115–2122, 2019.

MAGALHAES, Aurea Luiza Fernandes *et al.* **Probability of MODY in a cohort of 209 Brazilians with young onset diabetes**. [s. l.], 2019. Disponível em: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.12677.50404>. Acesso em: 16 mar. 2022.

MCLAUGHLIN, Kerry A. *et al.* Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 65, n. 6, p. 1690–1698, 2016.

MONROE, Anne K.; GLESBY, Marshall J.; BROWN, Todd T. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 453–462, 2015.

NADEAU, Kristen J. *et al.* Youth-Onset Type 2 Diabetes Consensus Report: Current Status, Challenges, and Priorities. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 39, n. 9, p. 1635–1642, 2016.

NATHAN, David M. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. **JAMA**, [s. l.], v. 314, n. 10, p. 1052–1062, 2015.

NEU, Andreas *et al.* Diagnosis, Therapy and Follow-Up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association**, [s. l.], v. 127, n. S 01, p. S39–S72, 2019.

PETERSMANN, Astrid *et al.* Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association**, [s. l.], v. 127, n. S 01, p. S1–S7, 2019.

PETTITT, David J. *et al.* Prevalence of Diabetes in U.S. Youth in 2009: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 402–408, 2014.

PRIMAVERA, Marina; GIANNINI, Cosimo; CHIARELLI, Francesco. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, p. 248, 2020.

PUNTHAKEE, Zubin; GOLDENBERG, Ronald; KATZ, Pamela. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. **Canadian Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 42, p. S10–S15, 2018.

PYLE, Laura; KELSEY, Megan M. Youth-onset type 2 diabetes: translating epidemiology into clinical trials. **Diabetologia**, [s. l.], v. 64, n. 8, p. 1709–1716, 2021.

REGNELL, Simon E.; LERNMARK, Åke. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 60, n. 8, p. 1370–1381, 2017.

RIGOLI, Luciana *et al.* Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 83, n. 5, p. 921–929, 2018.

RUBIO-CABEZAS, Oscar *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. **Pediatric Diabetes**, [s. l.], v. 15 Suppl 20, p. 47–64, 2014.

SABER, Anne T. *et al.* A response to the letter to the editor by Driscoll *et al.* **Particle and Fibre Toxicology**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 32, 2020.

SANYOURA, May *et al.* GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: Description of 27 unpublished variants. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 151, p. 231–236, 2019.

SERBIS, Anastasios *et al.* Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. **World Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 344–365, 2021.

SHIELDS, Beverley M *et al.* Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. **BMJ Open**, [s. l.], v. 5, n. 11, p. e009088, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **ABORDAGEM DA PESSOA JOVEM COM DIABETES 2019/2020 Posicionamento Oficial SBD nº 06/2019**. [s. l.]: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em 20 de fevereiro de 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/>>. Acesso em 20 de março de 2022.

SORKINA, Ekaterina; CHICHKOVA, Valentina. Generalized lipoatrophy syndromes. **Presse Medicale (Paris, France: 1983)**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 104075, 2021.

SUH, Sunghwan; PARK, Mi Kyoung. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. **Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 180–189, 2017.

TARANTINO, Roberta Magalhães *et al.* MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000173>. Acesso em: 16 mar. 2022.

THOMAS, Celeste C.; PHILIPSON, Louis H. Update on Diabetes Classification. **Medical Clinics of North America**, [s. l.], v. 99, n. 1, p. 1–16, 2015.

THOMAS, Nicholas J. *et al.* Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 62, n. 7, p. 1167–1172, 2019.

TODAY STUDY GROUP. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 1735–1741, 2013.

TUOMI, T. *et al.* Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. **Diabetes**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 150–157, 1999.

UMPIERREZ, Guillermo; KORYTKOWSKI, Mary. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. **Nature Reviews. Endocrinology**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 222–232, 2016.

VEHIK, Kendra *et al.* Reversion of β -Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 39, n. 9, p. 1535–1542, 2016.

YANG, Ye Seul; KWAK, Soo Heon; PARK, Kyong Soo. Update on Monogenic Diabetes in Korea. **Diabetes & Metabolism Journal**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 627–639, 2020.

ZIEGLER, Anette G. *et al.* Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. **JAMA**, [s. l.], v. 309, n. 23, p. 2473, 2013.