



Universidade do Algarve  
**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**Dissertação Provisória**

**Controlo de Qualidade em Dadores Benévolos de sangue  
Avaliação de Parâmetros Clínicos Associados ao Metabolismo da  
Glicose**

Mestrado Qualidade em Análises

Selene do Rosário Pereira Nunes

Faro

2007



Universidade do Algarve  
**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**Controlo de Qualidade em Dadores Benévolos de Sangue**  
**Avaliação de Parâmetros Clínicos Associados ao Metabolismo da**  
**Glicose**

Mestrado Qualidade em Análises

Selene do Rosário Pereira Nunes

Faro

2007

## **Agradecimentos**

Ao Conselho de Administração do Hospital Distrital de Faro, por ter autorizado a realização deste trabalho.

À Doutora Maria João Melo, Directora do Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital Distrital de Faro, no qual eu exerço funções, pela oportunidade que me concedeu de realizar este trabalho.

Ao Prof. Doutor Manuel Aureliano Alves, meu orientador, pelos conhecimentos transmitidos e por todo o apoio, disponibilidade, simpatia e boa disposição, que demonstrou durante a realização deste trabalho.

À Doutora Maria João Faísca e à Doutora Ercília do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Distrital de Faro, pela sua permanente disponibilidade, paciência e simpatia.

Ao Doutor Emídio Viegas, Director do serviço de patologia Clínica do Hospital distrital de Faro, pelos conhecimentos transmitidos e pela oportunidade de realização deste trabalho.

Às colegas do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Distrital de Faro, da secção de Bioquímica, Palmira e Maria João Pancinha, pela colaboração prestada.

A todo o pessoal do meu serviço, pela colaboração e companheirismo prestados ao longo da realização deste trabalho.

Um agradecimento muito especial à minha família, principalmente aos meus pais e irmão, por todo o apoio, compreensão, confiança, carinho e ajuda, perante a minha indisponibilidade de tempo e de atenção para com eles.

## Resumo

A diabetes tipo 2 é a epidemia do século XXI. De facto, a previsão aponta para um acréscimo muito significativo do número total de diabéticos nos próximos anos, passando de 171 milhões em 2000, para 366 milhões em 2030. Trata-se de uma doença silenciosa, cujas consequências a longo prazo traduzem-se em enorme sofrimento humano e em custos económicos; o que representa um grave problema de saúde pública a nível mundial. Nesta dissertação de mestrado pretende-se avaliar o estado de saúde de 100 dadores de sangue do Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital Distrital de Faro, no que respeita à análise e correlação de parâmetros bioquímicos associados ao metabolismo da glicose.

Neste trabalho foi também realizado um questionário, no sentido de caracterizar a população em estudo. Verificou-se que grande parte dos dadores apresenta um ou mais familiares directos com diabetes (61%), inactividade física (69%) e hipertensão arterial (38%). Sendo que o risco de diabetes, para além de doenças cardiovasculares é certamente elevado. Contudo, apenas 14% dos indivíduos apresentaram níveis de glicémia elevados. Mas a maioria (73%) apresentou hipercolesterolemia, e níveis de colesterol LDL (45%) também aumentados, o que significa que grande parte da população apresenta elevado risco de aterosclerose.

A hemoglobina glicada revelou-se um parâmetro útil na monitorização do controlo glicémico, visto ter apresentado uma correlação francamente positiva com a glicose. Os índices HOMA-IR e QUICKI, normalmente utilizados na clínica para determinar a resistência à insulina, relacionaram-se melhor com a insulina e com o péptido C, do que com a glicose e triglicéridos.

Este trabalho teve como perspectiva global, a eventual realização por rotina de parâmetros bioquímicos associados à diabetes, nos dadores de sangue, no sentido de diagnosticar e controlar mais precocemente a doença. Pretendeu-se educar e consciencializar os dadores sobre as medidas de promoção da saúde em geral, de modo a que estes se sintam motivados a controlar o seu estado de saúde e, simultaneamente continuar a doar o seu sangue e manterem-se fidelizados a este serviço de saúde do Hospital Distrital de Faro. Considera-se que estudos semelhantes aos realizados nesta dissertação, quer nos dadores, quer em doentes, sejam de extrema importância para a qualidade de vida dos indivíduos em geral.

Palavras chave: Diabetes Mellitus, Proteínas Glicadas, Insulino-Resistência, Obesidade, Dislipidemia, Doença Cardiovascular.

### **Abstract**

Type 2 diabetes is the epidemic of the XXI century. In fact, preview points to a very significant increase in the total number of diabetics in the next years, going from 171 million in 2000, to 366 million in 2030. It is a silent illness with consequences at long term expressing enormous human suffering and economic costs; it represents a serious public health problem world-wide. This thesis intends to evaluate the state of health of 100 blood donors at the Blood Bank Service of the Faro District Hospital, in regard, to the glucose metabolism.

In the present work, it was also carried through a questionnaire in order to characterize the population in study. It was verified, that a great part of the blood donors have one or more direct family with diabetes (61%), physical inactivity (69%) and high blood pressure (38%). Besides the cardiovascular disease, the risk of diabetes is certainly raised. However, only 14% of the individuals show high levels of glycemia. But the majority (73%) presented high levels of total cholesterol and LDL cholesterol (low density lipoproteins- cholesterol) (45%) also raised, this means that great part of the population has a high risk of atherosclerosis.

Glycosylated haemoglobin revealed to be a useful parameter to monitor the glycemia levels as it presented a frankly positive correlation with the glucose. HOMA-IR and QUICKI indexes, normally used to determine insulin resistance are better related to the insulin and C-peptide than to the glucose and triglycerides.

This work had in a global perspective the eventual routine realization of biochemical parameters associated to diabetes, in blood donors, so that the illness could be diagnosed and controlled at an early stage. It was intended to educate and bring to the awareness of the donors the ways of promotion of health in general, so that they feel motivated to control their state of health and simultaneously to continue to donate blood and remain loyal to this service at the Faro District Hospital. It is considered that similar studies, in donors as well as in patients, are of extreme importance for the quality of life of individuals in general.

**Key words:** Diabetes Mellitus, Glycosylated Proteins, Insulin Resistance, Obesity, Dyslipidemia, Cardiovascular Disease.

## Índice

I. Introdução	1
I.1. Considerações Legais e Éticas	3
I.1.1. Critérios de Aceitação para Dadores de Sangue total e de Componentes Sanguíneos	3
I.1.2. Considerações Éticas	4
I.2. Apresentação e Caracterização do Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital Distrital de Faro	5
I.2.2. Importância do Serviço de Imuno-Hemoterapia	5
I.3. Diabetes Mellitus	6
I.3.1. Classificação da Diabetes Mellitus	7
I.3.2. Diagnóstico da Diabetes Mellitus	12
I.4. Complicações da Diabetes	16
I.4.1. Complicações Agudas da Diabetes	17
I.4.2. Complicações Crónicas da Diabetes	17
I.4.2.1. Complicações Vasculares da Diabetes	18
I.5. Diabetes, Aterosclerose e Lípidos	21
I.6. Obesidade e Insulino-resistência	23
I.7. Mecanismo de Acção da Insulina	26
I.8. Insulina e Péptido C	28
I.9. Avaliação do Controlo Metabólico do Diabético	30
I.10. Importância de Outros Factores de Risco	32
I.11. Objectivos	33
II. Material e Métodos	34
II.1. População de Estudo e Procedimento de Amostragem	34
II.2. Material, Reagentes e Equipamento	35
II.2.1. Material	35
II.2.2. Reagentes	35
II.2.3. Equipamentos/Marca/Modelo	36
II.3. Metodologia	36
II.3.1. Colheita de Amostras	36
II.3.2. Análise Quantitativa de Parâmetros Bioquímicos	37
II.3.3. Doseamento de Glicose	39

II.3.3.1. Reagentes	39
II.3.3.2. Princípio	39
II.3.3.3. Limites do Teste	40
II.3.3.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade	40
II.3.3.5. Valores de Referência	41
II.3.4. Doseamento de Colesterol Total	41
II.3.4.1. Reagentes	41
II.3.4.2. Princípio	41
II.3.4.3. Valores de Referência	42
II.3.4.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade	42
II.3.5. Doseamento de Colesterol HDL (c-HDL)	43
II.3.5.1 Reagentes	43
II.3.5.2 Princípio	43
II.3.5.3. Valores de Referência	44
II.3.5.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade	44
II.3.6. Doseamento de Colesterol LDL (c-LDL)	45
II.3.6.1. Reagentes	45
II.3.6.2. Princípio	45
II.3.6.3. Valores de Referência	47
II.3.6.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade	47
II.3.7. Doseamento de Triglicéridos	47
II.3.7.1. Reagentes	47
II.3.7.2. Princípio	48
II.3.7.3. Valores de Referência	49
II.3.7.4 Limite de Detecção Analítica/ Linearidade	49
II.3.8 Doseamento de Frutosamina	49
II.3.8.1 Reagentes	49
II.3.8.2. Princípio	50
II.3.8.3. Valores de Referência	50
II.3.9. Doseamento de Insulina	50
II.3.9.1. Reagentes	50
II.3.9.2.Princípio	51
II.3.9.3 Valores de Referência	52

II.3.9.4. Sensibilidade Analítica	52
II.3.10. Doseamento de Péptido C	52
II.3.10.1. Reagentes	52
II.3.10.2. Princípio	52
II.3.10.3. Valores de Referência	54
II.3.10.4. Sensibilidade Analítica	54
II.3.11. Doseamento de Hemoglobina Glicada	54
II.3.11.1. Reagentes	54
II.3.11.2. Princípio	54
II.3.11.3. Valores de Referência	55
II.4. Calibração Analítica	55
II.5. Controlo de Qualidade	55
II.6. Condições de Armazenamento dos Reagentes Utilizados para a Determinação dos Diferentes Parâmetros Bioquímicos	56
II.7. Precauções de Utilização	57
II.8. Tratamento Estatístico	57
III. Resultados e Discussão	58
III.1. Caracterização dos Indivíduos (Dadores de Sangue) que Participaram no Estudo Segundo o Sexo e a Idade	58
III.2. Caracterização dos Indivíduos Quanto à Existência de Familiares Directos com Diabetes	59
III.3. Factores de Risco nos Dadores de Sangue Estudados	61
III.4. Avaliação da Tensão Arterial	64
III.5. Parâmetros Bioquímicos Associados à Diabetes	68
III.6. Percentagem de Indivíduos do Sexo Masculino e Feminino, Segundo os Níveis de Glicémia em Jejum	70
III.7. Relação entre Hemoglobina Glicada e Glicémia	73
III.8. Relação entre Frutosamina e Glicémia	78
III.9. Perfil Lipídico	81
III.9.1. Colesterol	82
III.9.2. Relação entre Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL e Glicémia	87
III.9.3. Triglicéridos	90

III. 10. Relação entre Insulina e Glicémia	93
III.11. Relação entre Péptido C e Glicémia	95
III.12. Relação entre Péptido C e Insulina	96
III.13. Sensibilidade à Insulina	97
III.13.1. Relação da glicémia com os índices HOMA-IR e QUICKI	101
III.13.2. Relação da insulina com os índices HOMA-IR e QUICKI	104
III.13.3. Relação do péptido C com os índices HOMA-IR e QUICKI	106
III.13.4. Relação dos triglicéridos com os índices HOMA-IR e QUICKI	107
IV. Conclusões	112
V. Considerações Finais e Perspectivas Futuras	114
VI. Referências Bibliográficas	115
VII. Glossário de Símbolos e Abreviaturas	126

## Índice de Figuras

Figura I.1. Efeito da acção da insulina nas células alvo	10
Figura I.2. Distribuição mundial da diabetes mellitus	11
Figura I.3. Curva de tolerância à glicose em indivíduos saudáveis e em indivíduos diabéticos	15
Figura I.4. Complicações da diabetes	16
Figura I.5. Classificação das diferentes lipoproteínas	21
Figura I.6. Obesidade como um problema global	23
Figura I.7. A diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de obesidade	25
Figura I.8. Efeito da insulina no metabolismo de glicose	26
Figura I.9. Diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicémia	27
Figura I.10. Glicosilação não enzimática de proteínas contribuindo para a resistência à insulina	28
Figura I.11. Biosíntese de insulina	29
Figura II.1. Analisador automático de química clínica ILAB-900	37
Figura II.2. Analisador automático IMMULITE 2000	37
Figura II.3. Cromatógrafo ADAMStm A1c HA-8160 (Menarini)	38
Figura III.1. Distribuição dos dados segundo o sexo	58
Figura III.2. Distribuição dos indivíduos segundo a idade	59
Figura III.3. Comparação da percentagem de indivíduos que apresenta familiares com diabetes mellitus	59
Figura III.4. Comparação da percentagem de indivíduos que pratica exercício físico com regularidade	62
Figura III.5. Distribuição dos indivíduos segundo o índice de massa corporal (IMC)	67
Figura III.6. Comparação da percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino segundo os níveis de glicose	70
Figura III.7. Relação entre a hemoglobina glicada e glicémia na totalidade dos indivíduos	73
Figura III.8. Relação entre a hemoglobina glicada e glicémia nos indivíduos com hiperglicémia	74
Figura III.9. Relação entre a glicose e a frutossamina na totalidade dos indivíduos	79

Figura III.10. Relação entre a glicose e a frutossamina nos indivíduos com hiperglicémia	80
Figura III.11. Percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino segundo a concentração de colesterol total	83
Figura III.12. Percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino segundo a concentração de triglicéridos	90
Figura III.13. Correlação entre os níveis de glicose e triglicéridos em todos os indivíduos	92
Figura III.14. Correlação entre os níveis de glicose e triglicéridos nos indivíduos com hiperglicémia	92
Figura III.15. Relação entre os níveis de péptido C e a insulina	96
Figura III.16. Correlação entre o índice HOMA-IR e QUICKI com a glicose em todos os indivíduos	102
Figura III.17. Correlação entre o índice HOMA-IR e QUICKI com a glicose nos indivíduos com hiperglicémia	103
Figura III.18. Correlação entre o índice HOMA-IR e QUICKI com a insulina em todos os indivíduos	105
Figura III.19. Correlação entre o índice HOMA-IR e QUICKI com o péptido C em todos os indivíduos	107
Figura III.20. Correlação entre o índice HOMA-IR e QUICKI com os triglicéridos em todos os indivíduos	108

## Índice de Tabelas

Tabela I.1. Diagnóstico da Diabetes Mellitus	13
Tabela I.2. Importância relativa dos factores de risco vascular	20
Tabela II.1. Perguntas do Questionário	35
Tabela II.2. Valores normais de glicose segundo o sexo	41
Tabela II.3. Valores normais de triglicéridos segundo o sexo	49
Tabela III.1. Percentagem de indivíduos segundo os valores de tensão arterial	64
Tabela III.2. Média e desvio padrão dos parâmetros bioquímicos estudados	69
Tabela III.3. Percentagem de indivíduos com alteração dos parâmetros do perfil lipídico	84
Tabela III.4. Correlação entre parâmetros do perfil lipídico e a glicose na totalidade dos indivíduos e nos indivíduos com hiperglicémia	87
Tabela III.5. Correlação entre insulina e péptico C com a glicose na totalidade dos indivíduos e nos indivíduos com hiperglicémia	95
Tabela III.6. Correlação o índice HOMA-IR e QUICKI com a glicose, insulina, péptido C e triglicéridos na totalidade dos indivíduos	110
Tabela III.7. Correlações entre vários parâmetros e a glicose na totalidade dos indivíduos e nos indivíduos com hiperglicémia	111

## **I. Introdução**

A diabetes mellitus constitui um grave problema de saúde a nível mundial, não só, pela incidência das suas formas mais prevalentes, diabetes mellitus tipo 2 e tipo 1, como também pela elevada morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas. Esta patologia afecta mais de 150 milhões de pessoas e os dados epidemiológicos apontam para um agravamento da prevalência nos próximos anos, quer nos países industrializados, quer nos países em via de desenvolvimento, pois o número total de diabéticos aumentará significativamente nos próximos anos, passando de 171 milhões em 2000 (2,8% da população mundial), para 366 milhões em 2030 (Cardoso, 2006). Na Europa, existem actualmente mais de 500 mil indivíduos com diabetes (Correia, 2006). Em Portugal, diversos estudos revelam que a prevalência tem vindo a aumentar, cerca de 5 a 6% da população é diabética, com valores mais elevados em faixas etárias mais velhas (Gonçalves e Gimenez, 2006). Estes factos têm sido fonte de grande preocupação por parte da comunidade científica e governos de vários países europeus, traduzindo-se na mobilização de esforços no sentido da prevenção e tratamento precoce das complicações tardias da diabetes (Duarte, 2002). A perspectiva da possibilidade de prevenir e minimizar as complicações da diabetes através do controlo de factores de risco modificáveis constitui um desafio para os técnicos de saúde (Lacerda, 2006).

A classificação actual considera a existência de quatro tipos clínicos, etiologicamente distintos, de diabetes mellitus: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional e ainda um outro grupo de diabetes, o qual abrange outros tipos específicos de diabetes, em que todos eles correspondem a situações em que a diabetes é consequência de um processo etiopatogénico identificado, como por exemplo, doença pancreática (Powers, 2001; Duarte, 2000; Ruas, 2000; Associação Americana de Diabetes, 2002; Direcção Geral de Saúde, 2002; Associação Americana de Diabetes, 2007). O presente estudo dedica

especial atenção à diabetes mellitus tipo 2 que não sendo uma doença aguda, bem pelo contrário, surge de uma forma silenciosa, subreptícia, quando o diagnóstico é feito, já a diabetes tem alguns anos de evolução, existindo mesmo, por vezes, complicações, tais como: retinopatia diabética, neuropatia, nefropatia, doenças cardiovasculares.

Os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 apresentam uma elevada prevalência de alterações lipídicas, o que contribui para o aumento do número de doenças cardiovasculares (Associação Americana de Diabetes 2002; Associação Americana de Diabetes 2007). Além disso o aumento de glicémia desencadeia mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas e processos isquémicos (Seely e colaboradores, 1997; Palumbo e colaboradores, 2003). Deste modo, a avaliação do controlo metabólico do diabético é de extrema importância para prevenir o desenvolvimento das complicações tardias da doença (Bem e Kunde, 2006).

Sendo uma doença que afecta múltiplos órgãos, nomeadamente o rim, olhos, coração, entre outros, um indivíduo que sofra de diabetes não deve doar sangue, podendo haver prejuízo para si próprio. No entanto, o doseamento dos parâmetros que conduzem ao seu diagnóstico, não faz parte das análises obrigatórias em dadores de sangue. O serviço de Imuno-Hemoterapia através dos seus departamentos tem por função providenciar para que sejam feitas as colheitas necessárias a dadores benévolos de sangue, segundo as regras e os controlos clínicos e analíticos legais (a legislação é própria e das mais exigentes) em Portugal e segundo as Directivas da Comunidade Europeia. Exerce também a sua actividade no âmbito da terapêutica transfusional, tratando de doentes com sangue ou seus derivados.

No presente trabalho, “Controlo de Qualidade em Dadores Benévolos de Sangue, Avaliação de Parâmetros Clínicos Associados ao Metabolismo da Glicose”, analisou-se o estado de saúde dos dadores de sangue do serviço de Imuno-Hemoterapia (SIH) do

Hospital Distrital de Faro (HDF), no que diz respeito ao metabolismo da glicose, com o intuito de proteger a saúde dos mesmos, despistando a presença de pré-diabetes ou diabetes e outros factores de risco, nomeadamente, alterações do perfil lipídico, hipertensão arterial, inactividade física, obesidade e familiares diabéticos. Procedeu-se à análise e correlação de parâmetros bioquímicos com situações de alterações metabólicas associadas à diabetes tipo 2, tais como: glicose, colesterol total, colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidade), colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade), triglicéridos, frutossamina, péptido C e hemoglobina glicada; adicionalmente às análises obrigatórias que estão legisladas. Foi ainda analisado, um outro conjunto de parâmetros, tais como, idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), tensão arterial, existência de familiares diabéticos e a prática de exercício físico; de modo a caracterizar a população em estudo.

Para melhor compreensão do trabalho, na presente introdução focam-se aspectos relevantes tais como, considerações éticas, apresentação e caracterização do serviço, classificação, diagnóstico e complicações da diabetes mellitus, relação entre a diabetes, aterosclerose e lípidos, obesidade e insulino-resistência, e a importância da avaliação do controlo metabólico do diabético.

Quanto às considerações éticas, os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos propostos pela instituição onde foi efectuado o estudo.

## **I.1.Considerações Legais e Éticas**

### **I.1.1. Critérios de Aceitação para Dadores de Sangue Total e de Componentes Sanguíneos**

Todos os indivíduos que pretendam doar o seu sangue devem satisfazer os requisitos necessários. Em circunstâncias excepcionais, o médico do serviço de sangue pode autorizar dádivas individuais de dadores que não cumpram os critérios a seguir referidos, desde que

sejam controladas ao abrigo da Directiva 2002/98/CE e que sejam claramente documentadas.

Assim, a idade aceitável para um indivíduo poder dar sangue varia entre 18 e 65 anos. Dadores de primeira vez com mais de 60 anos, fica ao critério do médico do serviço. Dadores com idades compreendidas entre 60 a 65 anos, são aceites desde que se trate de dadores habituais. Todos os dadores devem ter peso igual ou superior a 50 kg (Directiva 2004/33/CE).

### **I.1.2. Considerações Éticas**

No decorrer de uma investigação científica é necessário ter em consideração um conjunto de princípios éticos que deverão reger todo o trabalho de investigação, sendo fundamental respeitar um conjunto de regras que apelam à consciência moral dos investigadores. Assim, do ponto de vista ético são considerados três aspectos fundamentais que dizem respeito à protecção dos direitos dos doentes, ao investigador e às instituições onde se realizam os ensaios. No que se refere ao investigador, este é o principal responsável pelo ensaio clínico, devendo possuir as capacidades científicas e técnicas na área em que se situa o estudo de modo avaliar devidamente a relação risco/benefício.

Neste estudo que envolve seres humanos, mais especificamente dadores benévolos de sangue, foi garantido que os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos propostos pela entidade (institucional) responsável pela experimentação humana, e com a Declaração de Helsínquia de 1975, revisão de 1983 (Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, 1999). Assim sendo, foi garantida a confidencialidade da identificação, não sendo divulgados nomes, bem como, das informações obtidas pelo questionário e resultados.

Atendendo ainda, a que se trata de um estudo que envolve análises adicionais às exigidas na selecção de dadores foi assegurado: a informação ao dador e o seu desejo e consentimento para a realização das análises e uso dos seus resultados; o comprometimento do autor do presente estudo, no caso de serem detectados casos de diabetes tipo 2, serem expostos ao médico responsável do Serviço de Imuno-Hemoterapia, para uma possível orientação clínica, de acordo com o desejo e no melhor interesse dos dadores, conforme proposto pela Comissão de Ética do Hospital Distrital de Faro.

## **I.2. Apresentação e Caracterização do Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital Distrital de Faro**

O Hospital Distrital de Faro (HDF) está localizado a norte da cidade de Faro, na Rua Leão Penedo e foi inaugurado no dia 4 de Dezembro de 1979. Possui uma lotação aproximada de 600 camas, distribuídas pelo edifício central e pelo edifício do ex-Centro de Saúde de Faro. O hospital abrange toda a zona do sotavento Algarvio e, por ser o mais diferenciado nesta região, acolhe doentes de todo o Distrito, bem como de algumas áreas do Baixo Alentejo. O HDF é constituído por um Banco de Urgência Externa e por outros serviços, entre os quais o Serviço de Sangue, também designado por Serviço de Imuno-Hemoterapia (SIH).

### **I.2.1. Importância do Serviço de Imuno-Hemoterapia**

A Imuno-Hemoterapia tem como funções essenciais, sendo resultante da sua actividade infraestrutural, fornecer sangue e componentes aos doentes para os quais foi definida a indicação clínica de transfusão, com determinado componente e características (Sousa, 2001). É importante referir, que este fornecimento se efectua após a aplicação dos preceitos do estado da arte, e que a prática desta especialidade médica obedece a normas

com força de lei, publicadas no Jornal Oficial, o Diário da República (Sousa, 2001), cuja preocupação é assegurar a qualidade do sangue e dos seus componentes e de todos os procedimentos envolvidos na cadeia transfusional, com a finalidade última de proteger os receptores de transfusões.

Num hospital com as características do HDF, que possui um número considerável de serviços e um banco de urgência externo, não se torna nada fácil para o Serviço de Sangue ter capacidade de resposta em termos de necessidades dos doentes. É de salientar a importância deste serviço, uma vez que o sangue tem de existir para tratar doentes, mas também só existe se houver dadores voluntários, cujo esforço e dedicação pelo bem-estar dos outros não tem preço. Assim sendo, uma das principais funções de todo o pessoal do Serviço de Imuno-Hemoterapia é assegurar o bem-estar não apenas do doente, mas também do dador. Como tal, é importante que o dador não seja portador de doenças, entre as quais a diabetes desde que tratada com insulina (Directiva 2004/33/CE). O problema que se coloca então, é em relação aos indivíduos que desconhecem que apresentam a doença, efectuando a sua dádiva e podendo manifestar níveis de glicose alterados, sem se ter conhecimento do facto.

### **I.3. Diabetes Mellitus**

A diabetes mellitus é um conjunto heterogéneo de situações clínicas, quer na sua predisposição genética, quer na sua expressividade clínica, tendo como elemento comum a intolerância à glicose (Almeida Ruas, 2000).

A glicose é a principal fonte de energia para o organismo humano, derivando dos glícidos da alimentação e das reservas corporais (glicogénio), assim como da síntese endógena a partir de proteínas ou do glicerol dos triglicéridos (Sacks, 1994). Se a ingestão energética excede os gastos, o excesso converte-se em lípidos e glicogénio para

armazenamento, respectivamente, no tecido adiposo e no fígado ou no músculo. Quando os gastos energéticos ultrapassam a ingestão calórica, ocorre formação de glicose endógena a partir da degradação das reservas glicídicas e de fontes não glicídicas (aminoácidos, lactato e glicerol) (Sacks, 1994).

O controlo dos níveis de glicose em circulação (homeostasia da glicose) requer a função controlada do organismo, nomeadamente do fígado, músculo, pâncreas e também do tecido adiposo (Thorens, 2000). A disfunção desta homeostasia pode resultar na alteração dos níveis de glicose em circulação, nomeadamente desenvolvimento de diabetes (Zhang, 2002).

Deste modo, o que caracteriza a diabetes mellitus é a existência de uma hiperglicémia crónica, resultante de uma deficiente insulino-secreção relativa ou absoluta, associada a graus variáveis de insulino-resistência, que leva não só à perturbação do metabolismo da glicose, como também dos lípidos e proteínas (Duarte, 2002), bem como, ao possível aparecimento de alterações patológicas nos tecidos de certos órgãos, aparelhos e sistemas, constituindo as complicações tardias da diabetes, causadas, na maior parte, pelas alterações bioquímicas que a hiperglicémia desencadeia (Ruas, 2000).

### **I.3.1. Classificação da Diabetes Mellitus**

A diabetes mellitus não possui apenas uma classificação, aliás existem investigadores que afirmam mesmo que a diabetes não é uma doença, mas um grupo de doenças (Patlak, 2002).

Os critérios de classificação até agora seguidos são os da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da ADA (Associação Americana de Diabetes), estes propostos pelo NDDG (Grupo Nacional de Informação de Diabetes), tendo sido apresentada uma nova revisão pela ADA e publicada em 1997, na revista *Diabetes Care* sob a forma de recomendações

clínicas práticas, e em 2002 pela OMS (Ruas, 2000; Duarte, 2002; Direcção Geral de Saúde, 2002).

Deste modo, legal e oficialmente, ter-se-ão que seguir os critérios da Direcção Geral de Saúde. Sob o ponto de vista assistencial deve recorrer-se aos ensinamentos mais recentes, pois permitem tratar as pessoas com diabetes mais precocemente (Direcção Geral de Saúde, 2002). Os actuais critérios de classificação e diagnóstico da diabetes mellitus, decorrentes da evolução da evidência científica e normalizados, contam com o aval científico da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (Direcção Geral de Saúde, 2002). A nova classificação estabelece a existência de quatro tipos de clínicos, etiologicamente distintos, de diabetes (Powers, 2001; Duarte, 2000; Ruas, 2000; Associação Americana de Diabetes 2002; Direcção Geral de Saúde, 2002; Associação Americana de Diabetes, 2007)

A diabetes tipo 1 caracteriza-se pela destruição das células beta do pâncreas, com consequente insulino-secreção absoluta, sendo indispensável a insulino-terapia para a sobrevivência (Powers, 2001; Direcção Geral de Saúde, 2000; Duarte, 2000). Este tipo de diabetes representa 5 a 10% dos casos de diabetes, os doentes geralmente apresentam-se com início abrupto dos sintomas (poliúria, polidipsia e rápida perda de peso). Embora os sintomas possam aparecer em qualquer idade, a doença começa geralmente na juventude (Sacks, 1994).

Na maioria dos casos, a destruição das células beta dá-se por um mecanismo auto-imune, o que resulta na incapacidade destas células produzirem insulina (Taylor, 1999; John, 2001). Uma vez que a insulina não é produzida pelo pâncreas, esta não se liga aos seus receptores nas células alvo e não ocorre sinal para captação da glicose em circulação (Ducluzeau, 2002). Pelo que, nesta situação se denomina diabetes tipo 1 autoimune.

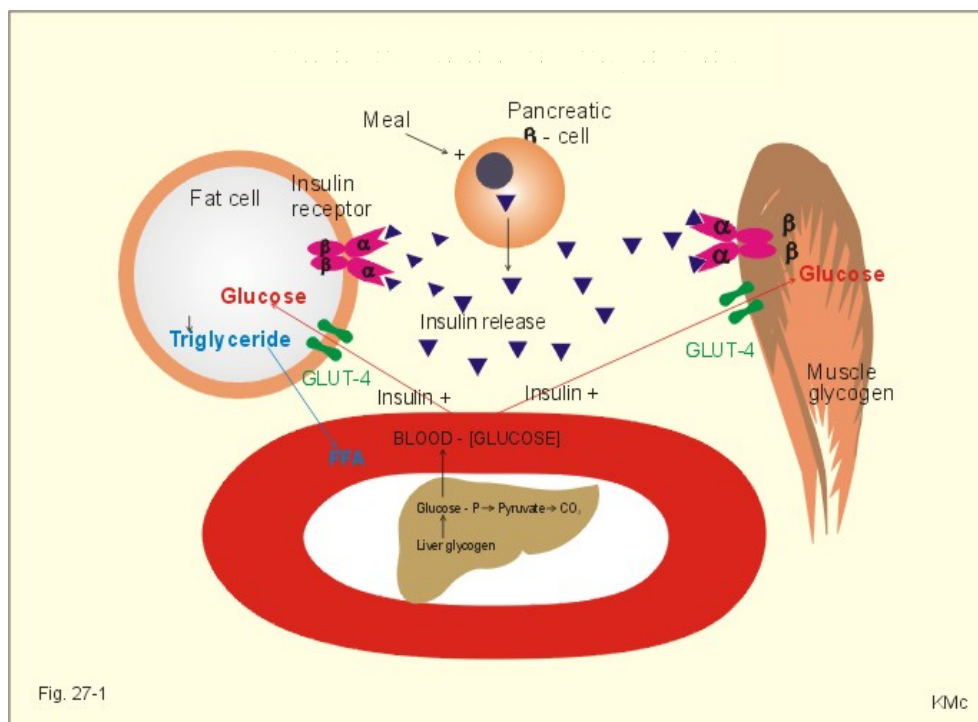
Em alguns casos, no entanto não se consegue documentar a existência do processo auto-imune, pelo que se denomina por diabetes tipo 1 idiopática, referindo-se às formas de doença que não têm etiologias conhecidas (Direcção Geral de Saúde, 2002; Ruas, 2000).

A diabetes tipo 2 é a forma mais frequente, representando 90% dos casos de diabetes (Sacks, 1994; Graça, 2000), afectando um grupo muito heterogéneo de indivíduos, mas desenvolvendo-se normalmente na idade adulta (Taylor, 1999). Este tipo de diabetes resulta da existência de uma insulinopenia relativa com maior ou menor grau de insulino-resistência. (Powers, 2001; Duarte e Lisboa, 2002). Trata-se portanto, de uma alteração heterogénea caracterizada por alterações na secreção e acção da insulina (Prato, 2000). Deste modo, o seu desenvolvimento parece estar relacionado com resistência à insulina, associada à incapacidade das células beta pancreáticas para compensar de modo adequado a secreção de insulina (Reaven, 1995; Jarvis e Kahn, 2000).

Nas três principais células alvo, os hepatócitos, as células musculares e os adipócitos, a insulina regula o metabolismo da glicose. A insulina liga-se ao receptor induzindo o sistema de transporte de glicose a permitir a acumulação de glicose pelas células (Figura I.1.).

Assim, a acção diminuída da insulina ao nível do fígado resulta na modulação inadequada da produção de glicose, que causa hiperglicémia em jejum (Prato, 2000). A concentração de glicose plasmática após um jejum de uma noite é, na verdade, uma função do valor da produção hepática da glicose, em particular a gluconeogénese (Prato, 2000). Num indivíduo com resistência à insulina, ocorre uma diminuição da sensibilidade dos tecidos alvo ao efeito metabólico de insulina (Fogli, 2000).

Estas alterações são a consequência mais provável dos defeitos moleculares ao nível da sinalização de pós-receptores, transporte de glicose e/ou das enzimas reguladoras do metabolismo intracelular da glicose (Prato, 2000).

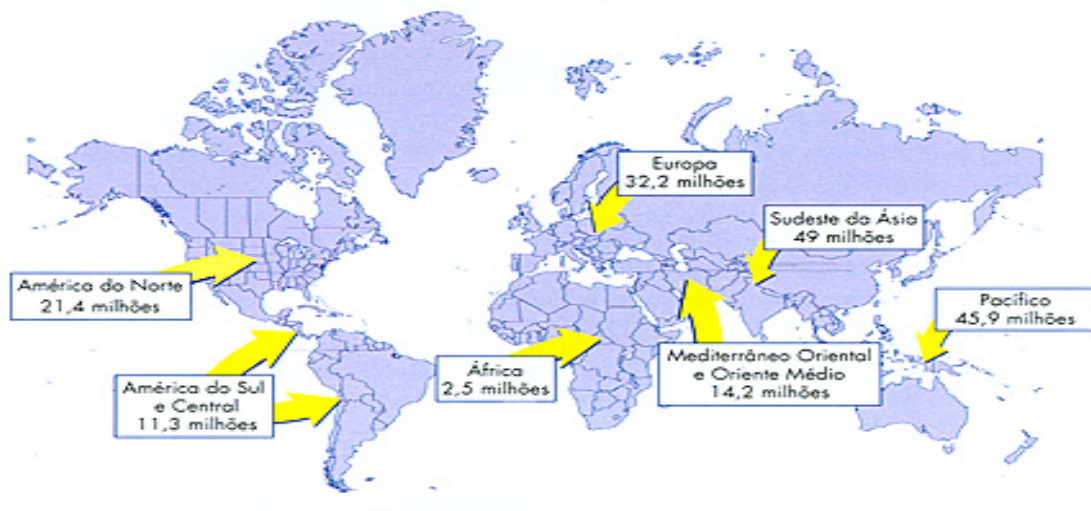


**Figura I.1.** Efeito da acção da insulina nas células alvo. A insulina consiste numa hormona polipéptidica secretada pelo pâncreas actuando na regulação do metabolismo dos hidratos de carbono e gorduras, sobretudo na conversão da glucose em glicogénio, o que mantém a glicose no sangue em níveis normais (adaptado de <http://www.mfi.ku.dk/ppaulev/chapter27/images/27-1.jpg>).

Para a elevada prevalência da doença contribuem diversos factores, desde genéticos a ambientais, sendo considerada, fundamentalmente, uma doença de comportamento e estilo de vida (Graça, 2000). Nas últimas décadas, verificou-se uma instalação muito rápida de um estilo de vida sedentário que contribuiu para uma predisposição da espécie humana para desenvolver um conjunto de doenças de natureza metabólica, endócrina e degenerativa, das quais se destacam a diabetes e a obesidade. A predisposição hereditária é, aliás, muito mais importante neste tipo de diabetes do que na diabetes tipo 1 (Graça, 2000). Presume-se que esta predisposição genética seja poligénica, ou seja, resulta da conjugação de vários genes, provavelmente relacionados com a obesidade, insulino-resistência e/ou deficiência de insulino-secreção (Duarte, 2002). O envelhecimento da

população, erros alimentares, obesidade, stress e um estilo de vida sedentário são factores que contribuem para o aumento significativo da diabetes (Duarte, 2002). Em todo o mundo o estilo de vida e os padrões alimentares estão a mudar, aumentando o risco de diabetes tipo 2 e das suas complicações associadas (Taylor, 1999; John, 2001).

A previsão é de que o número total de diabéticos tipo 2 irá sofrer um acréscimo significativo nos próximos anos passando dos 176 milhões em 2000 (Figura I.2.), para 225 milhões em 2010 (Duarte, 2002), para 300 milhões em 2025 (Pereira e colaboradores, 2006) e para 366 milhões em 2030 (Cardoso, 2006). Tais números permitem afirmar que se está em presença de uma verdadeira epidemia, uma epidemia silenciosa e que acarretará um elevadíssimo custo para a saúde individual e global (Duarte, 2002). Neste sentido, no combate à diabetes tem uma importância crucial a prevenção da doença e suas complicações ou manifestações tardias, o que passa também pelo diagnóstico precoce da doença.



**Figura I.2.** Distribuição mundial da diabetes mellitus em adultos com idades entre os 20 e 79 anos, em 2002. Sendo que a diabetes tipo 2 representa mais de 90% dos casos (adaptado da Federação Internacional de Diabetes, 2002).

Um terceiro tipo de diabetes é a diabetes gestacional, que corresponde a qualquer grau de intolerância à glicose reconhecido pela primeira vez durante a gravidez (Powers,

2001; Direcção Geral de Saúde, 2002). A incidência deste tipo de diabetes situa-se entre 1% e 5 %. A maioria das mulheres reverte para normal a tolerância glicídica após o parto, mas apresentam um risco considerável (30 a 60%) de desenvolver diabetes mellitus mais tarde na vida (Sacks, 1994; Powers, 2001).

Outros tipos específicos de diabetes são causados por: defeitos genéticos das células beta pancreáticas, defeitos genéticos na acção da insulina, doenças do pâncreas exócrino (cancro do pâncreas, fibrose cística, pancreatites), endocrinopatias (por exemplo Cushing), agentes químicos ou fármacos (por exemplo os esteróides), infecções (rubéola, coxsackie, citomegalovírus), formas raras de diabetes autoimune, outras síndromes genéticas associados à diabetes (Ruas, 2000; Direcção Geral de Saúde, 2002)

### **I.3.2. Diagnóstico da Diabetes Mellitus**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem publicado desde 1965 recomendações actualizadas para a definição, diagnóstico, classificação e complicações da diabetes, sendo que a última se verificou em 1998. Estes conceitos foram aceites e utilizados globalmente até 2003, altura em que a Associação Americana de Diabetes (ADA) reviu os seus critérios de diagnóstico e emitiu recomendações que apresentavam discrepâncias relativamente às da OMS, nomeadamente a descida de 110 mg/dL para 100 mg/dL como limiar diagnóstico de alteração da glicémia de jejum (AGJ) e a utilização deste teste para diagnosticar diabetes assintomática. Pois, apesar de considerar a prova de tolerância oral à glicose (PTGO), após a ingestão de 75 g de glucose dissolvida em água, mais sensível e modestamente mais específica que a glicémia plasmática em jejum, considera que é menos reprodutível e que normalmente não é utilizada na prática, sendo a determinação da glicémia plasmática em jejum preferível, por ter maior aceitabilidade por parte dos doentes, pelo baixo custo e por ser mais fácil. Contrariamente, a OMS recomenda a

realização da PTGO. Deste modo, em 2005 foi criado um grupo conjunto da OMS e da IDF (Federação Internacional de Diabetes) com a finalidade de rever e actualizar as recomendações da OMS (Rodrigues e Sousa, 2007; Associação Americana de Diabetes, 2007). Até à data não existe qualquer demonstração de que os novos critérios propostos pela ADA, para a AGJ, tragam algum benefício no contexto do risco cardiovascular associado. Os critérios actuais, segundo OMS, para o diagnóstico de diabetes e de outros estádios ou fases de intolerância à glucose encontram-se referidos na Tabela I.1.

**Tabela I.1.** – Diagnóstico da Diabetes Mellitus

FASES	PROVAS		
	Glicémia plasmática (venosa) jejum (mg/dL)	Glicémia plasmática (venosa) ocasional	Prova de tolerância à glucose oral – (PTGO) (2 horas)
<b>Diabetes Mellitus</b>	≥ 126	≥ 200 e sintomas clássicos	≥ 200
<b>Anomalia da homeostase da glucose</b>	Anomalia da glicémia do jejum (AGJ) ≥ 110 e < 126		Anomalia da tolerância à glucose (ATG) ou Diminuição da tolerância à glucose (DTG) ≥ 140 e < 200
<b>Normal</b>	<110		<140

Como pode observar-se (Tabela I.1.), existem três formas de se fazer o diagnóstico da diabetes. Pode determinar-se a glicémia plasmática de jejum, uma glicémia ocasional ou a prova de tolerância à glucose oral. (Ruas, 2000; Associação Americana de Diabetes, 2002). Um valor da glicémia de jejum (sendo definido pela não ingestão de calorias nas últimas 8 horas) ≥ 126 mg/dL e da glicémia ocasional ≥ 200 são indicadores de diabetes. Quando o indivíduo não apresenta sintomatologia, o diagnóstico não deve ser baseado

numa determinação isolada da glicémia, devendo ser feita a repetição noutra dia (Associação Americana de Diabetes, 2002).

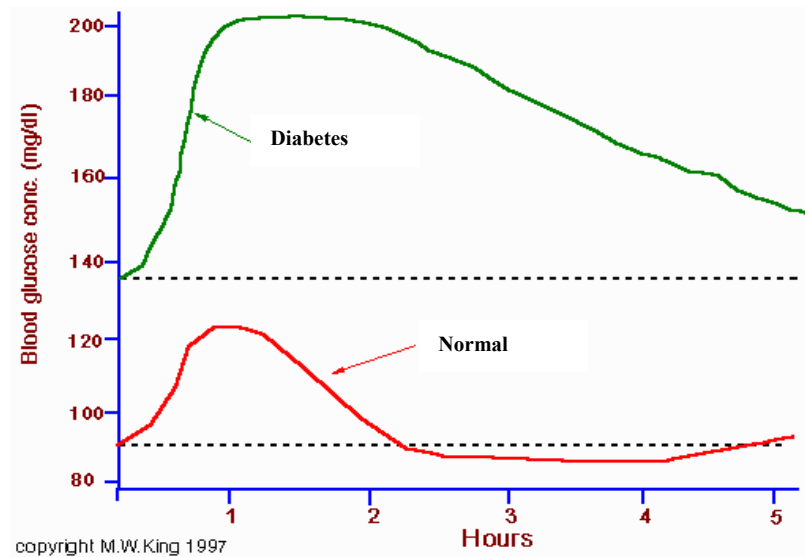
O diagnóstico da diabetes mellitus depende unicamente da demonstração da hiperglicémia. Para o diagnóstico da diabetes tipo 1, o diagnóstico é fácil, porque a hiperglicémia aparece abruptamente, é grave e acompanhada por sérios transtornos metabólicos. A diabetes tipo 2 é que tem um diagnóstico difícil, porque as anormalidades da glicose podem ser brandas, mas o desenvolvimento das complicações torna importante identificar os indivíduos com a doença (Sacks, 1994).

A OMS recomenda a realização da PTGO enquanto a ADA, apesar de reconhecer como meio de diagnóstico válido para a diabetes desencoraja a sua utilização clínica em detrimento da glicémia de jejum, por várias razões (custos, inconveniência e menor reprodutibilidade) (Rodrigues e Sousa, 2007).

Numa situação normal, após uma hora da ingestão oral de 75 g de glicose, os níveis de glicose no sangue atingem um valor máximo ( $\approx 120$  mg/dL), sendo que após duas horas o valor de glicose se aproxima do valor normal. Na situação de diabetes mellitus, o valor máximo de glicose no sangue ainda se mantém após duas horas da administração, sendo este cerca do dobro ( $\approx 200$  mg/dL) do valor referido para a situação normal. Mesmo cinco horas após a administração oral de glicose, o valor é ainda elevado ( $\approx 150$  mg/dL) (Figura I.3.) nos indivíduos diabéticos.

Verificou-se em vários estudos que a glicose em jejum e às duas horas após PTGO não identifica os mesmos indivíduos com a doença. Existe alguma evidência de que os indivíduos com diabetes diagnosticada pelo valor elevado de PTGO, comparativamente aos diagnosticados pela glicémia de jejum elevada, apresentam pior prognóstico de diabetes (Rodrigues e Sousa, 2007).

A anomalia de glicémia de jejum (AGJ) e a diminuição da tolerância à glicose (DTG), foram oficialmente designadas de “pré-diabetes”, sendo ambas frequentemente associadas à síndrome metabólica, conferem um maior risco de diabetes e de doença e mortalidade cardiovasculares (Associação Americana de Diabetes, 2007).



**Figura I.3.** Curva de tolerância à glicose em indivíduos saudáveis e em indivíduos diabéticos, sendo que a sobrecarga de glicose foi administrada ao tempo zero. Enquanto que os níveis de glicémia em jejum fornecem informação pontual, a sobrecarga de glicose oferece informação sobre a utilização da glicose pelo organismo, pela monitorização dos níveis às duas horas (adaptado de King, 1997).

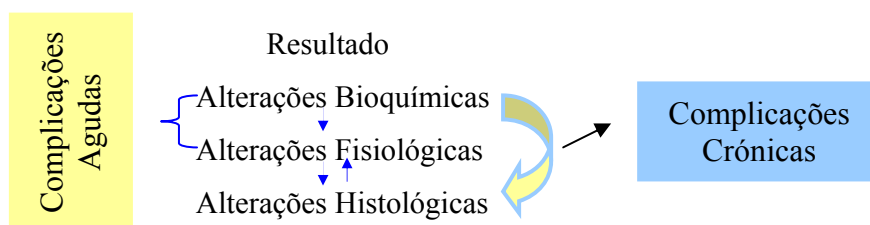
O despiste da pré-diabetes (AGJ ou DTG) e diabetes deve ser considerada em indivíduos com idade igual ou superior a 45 anos, sobretudo se apresentar um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. O despiste também deve ser considerado em pessoas com idade inferior a 45 anos e com um IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> se apresentam outros factores de risco, nomeadamente, inactividade física, familiares com diabetes, etnia de alto risco, hipertensão arterial, níveis de colesterol HDL  $< 35$  mg/dL ou triglicéridos  $> 250$  mg/dL. Se

os resultados da AGJ e DTG são normais, o teste deve ser repetido ao fim de 3 anos (Associação Americana de Diabetes, 2007).

É importante referir que o Grupo Europeu de Epidemiologia da Diabetes propõe que se evite o termo pré-diabetes, pois considera que muitos dos que têm AGJ ou DTG não evoluem para diabetes e que se mantenha o anterior critério de 110 mg/dL para a AGJ. A OMS e a IDF recomendam o termo de hiperglicémia intermédia para descrever os níveis de glicose entre a tolerância normal à glicose e diabetes e desencorajam a designação pré-diabetes, não só pelo facto de que muitas pessoas não evoluem para diabetes como o termo indica, mas também para evitar os estigmas associados à doença. Além disso, pode cair-se no erro de focar-se demasiado a diabetes e desviar a atenção do risco cardiovascular que se encontra aumentado de forma significativa nestes indivíduos (Rodrigues e Sousa, 2007).

#### I.4. Complicações da Diabetes

A hiperglicémia conduz inevitavelmente a alterações fisiológicas e alterações histológicas que futuramente desencadeiam complicações crónicas, nomeadamente, retinopatia, neuropatia, nefropatia e doenças cardiovasculares. As complicações agudas são resultado de alterações bioquímicas e fisiológicas (Azevedo, 2002).



**Figura I.4.** Esquema das complicações da diabetes. Consideram-se dois grupos distintos de complicações: agudas e tardias (adaptado de Azevedo, 2002).

#### **I.4.1. Complicações Agudas da Diabetes**

Para além da hipoglicémia, os diabéticos estão expostos a dois tipos de complicações metabólicas agudas importantes: a cetoacidose diabética e o coma hiperosmolar não cetónico (Foster, 2000). A cetoacidose é observada principalmente em indivíduos com diabetes tipo 1 e o coma hiperosmolar não cetónico é observado em indivíduos com diabetes tipo 2. Ambos os distúrbios estão associados com a insulino-deficiência absoluta ou relativa, desidratação e alteração do estado mental; e também estão associados a graves complicações se não forem prontamente tratados e diagnosticados (Powers, 2001).

#### **I.4.2. Complicações Crónicas da Diabetes**

Por outro lado, o diabético está sujeito a sofrer de uma série de complicações crónicas que são causa de morbilidade e morte prematura. Porém, só raramente é que apresenta complicações no momento do diagnóstico (Foster, 2000).

O processo de glicosilação não enzimática de proteínas é hoje considerado o maior responsável pelas doenças tardias da diabetes, uma vez que se existir hiperglicémia a glicose entra livremente no interior das células não insulino-dependentes (cérebro, nervos, elementos sanguíneos, medula renal, cristalino, entre outros) porque estas não têm controlo na sua entrada, até se encontrar em equilíbrio com a glicose em circulação (Azevedo, 2002). Assim, a glicose livre aumentada no interior destas células que não foi fosforilada poderá ligar-se a proteínas (ácidos nucleicos e mesmo fosfolípidos) por um processo de glicosilação não enzimática. Os factores genéticos também são importantes no aparecimento deste tipo de complicações da diabetes (Azevedo, 2002).

As complicações crónicas podem ser divididas em vasculares e não vasculares. As vasculares subdividem-se em microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e em macrovasculares (doença coronária, doenças vasculares periféricas e doenças

cerebrovasculares). As complicações não vasculares incluem patologias como, alterações da função gastrointestinal, disfunção sexual e alterações a nível da pele (Powers, 2001).

#### **I.4.2.1. Complicações Vasculares da Diabetes**

As complicações vasculares da diabetes são a principal causa de morbilidade e mortalidade em doentes diabéticos. Apesar da hiperglicémia ser actualmente aceite como um dos factores de risco das complicações vasculares diabéticas, os mecanismos patogénicos, a partir dos quais o excesso de glicose resulta na deterioração dos tecidos, permanecem incertos. Além disso, sabe-se também que outros factores intrínsecos estão envolvidos no processo de lesão vascular (Guigliano e colaboradores, 2000). A retinopatia diabética é a complicação microvascular mais comum da diabetes, e uma das mais importantes causas de cegueira entre os adultos. Um indivíduo diabético tem uma predisposição 10 a 20 vezes superior de cegar do que um indivíduo não diabético. A patogénese do processo é multifactorial, sendo a hiperglicémia o factor chave na cascata patogénica da retinopatia diabética (Segato e Midea, 2000). Outras manifestações oculares, não menos importantes, da diabetes, são as cataratas, o glaucoma, a neuropatia (nervos oculomotores e nervo óptico) e alterações transitórias da refacção (Sagreira, 2002).

A diabetes mellitus afecta frequentemente o sistema nervoso autónomo, associando-se a uma morbilidade e mortalidade significativas (Jordão e Duarte, 2002). A neuropatia diabética ocorre aproximadamente em 50% dos indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e 2 há longo tempo (Powers, 2001). A diabetes mellitus está associada de forma inequívoca à ocorrência de doença arterial oclusiva aterosclerótica dos membros inferiores (Pedro e Fernandes, 2002). Um exemplo frequente, é a formação de úlceras nos pés e membros inferiores dos diabéticos, tudo indica que estas úlceras se devem

principalmente a uma distribuição anormal da circulação como consequência da neuropatia diabética (Foster, 2000). Sendo esta, por sua vez, causada pela desmielinização dos nervos periféricos induzida pelas alterações metabólicas dependentes da hiperglicémia. O frequente predomínio sensitivo e autonómico contribui decisivamente para as deformidades mecânicas e posturais do pé (Pedro e Fernandes, 2002). Pode mesmo afirmar-se que a amputação e a ulceração do pé são a consequência mais comum da neuropatia diabética, e uma importante causa de morbilidade e incapacidade nos indivíduos com diabetes. A identificação precoce e o controlo dos factores de risco podem prevenir ou mesmo evitar os efeitos adversos (Associação Americana de Diabetes, 2002).

A doença renal é uma complicação frequente da diabetes. As alterações do tipo microvascular, como aterosclerose dos grandes e médios vasos arteriais são responsáveis pela nefropatia diabética. Esta ocorre em 20 a 40% dos doentes com diabetes, sendo a causa mais frequente dos casos de doença renal em fase terminal (Barbas, 2002; Associação Americana de Diabetes, 2002). Para reduzir o risco e progressão da nefropatia, torna-se essencial controlar e otimizar a tensão arterial (Associação Americana de Diabetes, 2007).

As doenças cardiovasculares têm vindo a aumentar nos indivíduos com diabetes tipo 1 e 2. A Associação Inglesa do Coração (Framingham Heart Study) revelou um acentuado aumento de doenças cardiovasculares graves na diabetes mellitus, incluindo doenças vasculares periféricas, insuficiência congestiva cardíaca, doença coronária, enfarte do miocárdio e morte súbita. A Associação Americana do Coração, referiu a diabetes como um importante factor de risco das doenças cardiovasculares, tal como o tabagismo, a hipertensão e a hiperlipidémia (Powers, 2001). Desta forma, as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade nos indivíduos com diabetes e também um importante

contribuidor para a morbilidade, e como tal, para os custos directos e indirectos da diabetes (Associação Americana de Diabetes, 2002; Associação Americana de Diabetes, 2007).

A presença de diabetes, além de aumentar a probabilidade do doente vir a sofrer de um acidente vascular cerebral (AVC), poderá ainda influenciar a sua extensão, a gravidade clínica, o aparecimento de complicações médias na fase aguda, a recuperação funcional e recorrência. No doente diabético o risco de sofrer um AVC isquémico triplica (Tabela I.2.) em relação à população não diabética, além disso, apresentam um elevadíssimo risco de morte por AVC (Melo, 2002).

**Tabela I.2.** Importância relativa dos factores de risco vascular (de +/++++ significa o grau crescente de risco) (adaptado de Melo, 2002)

	<b>Insuficiência coronária</b>	<b>Acidente vascular cerebral</b>	<b>Arterite dos membros inferiores</b>
<b>Diabetes</b>	++	+++	+++
<b>Dislipidémias</b>	++++	+	++
<b>Hipertensão arterial</b>	+	++++	+
<b>Tabagismo</b>	+++	++	++++

Facilmente se compreende, perante este cenário, os custos directos e indirectos, e sofrimentos pessoais relacionados com a presença das complicações tardias da diabetes que se traduzem, na sua forma final, em cegueira, insuficiência renal crónica em terapêutica dialítica ou em transplante renal, amputação dos membros inferiores, doença cardiovascular incapacitante e a mortalidade elevada com elas associada, não têm preço, nem podem ser quantificados. Por tudo isto, vale a pena apostar na prevenção das complicações da diabetes. O que passa não só, pela modificação do estilo de vida e

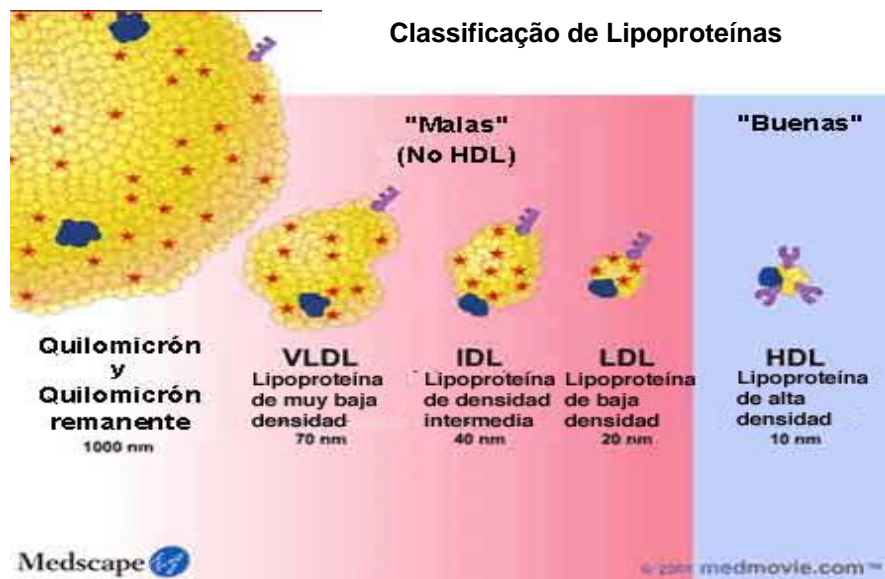
alimentação, mas também pelo diagnóstico precoce da doença e por um apertado controlo analítico dos parâmetros bioquímicos relacionados com a diabetes.

### **I.5. Diabetes, Aterosclerose e Lípidos**

Os doentes com diabetes mellitus tipo 2 apresentam uma elevada prevalência de alterações lipídicas, o que contribui para o aumento do número de doenças cardiovasculares (Associação Americana de Diabetes, 2002). Nesta doença vascular por “excelência”, verifica-se, a nível dos grandes vasos, a presença de aterosclerose grave, generalizada e mais precoce do que na população em geral (Sagreira, 2002). Com efeito, está epidemiologicamente demonstrada a relação positiva entre aterosclerose e colesterol total (Sagreira, 2002). O risco do colesterol é essencialmente devido às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que são fortemente aterogénicas, principalmente as formas modificadas presentes na diabetes (Sagreira, 2002). Pelo contrário o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) está inversamente relacionado com o risco cardiovascular (Sagreira, 2002).

O colesterol existe sob forma livre ou esterificada na maioria dos tecidos e no sangue onde está ligado às lipoproteínas, quilomicrons, VLDL, LDL e HDL (Bachorik e colaboradores) (Figura I.5.).

As lipoproteínas correspondem a um complexo solúvel, que contém um núcleo hidrofóbico, composto por ésteres de colesterol e triglicéridos, e uma camada externa contendo fosfolípidos e colesterol livre (Abdala, 2006). As apolipoproteínas podem ligar-se a receptores expostos nas membranas das células responsáveis pelo metabolismo das lipoproteínas (Abdala, 2006). O colesterol tem uma origem essencialmente endógena, mas que pode ser modificada por factores fisiológicos ou alimentares (Bachorik e colaboradores, 1999; Dieusaert, 2001).



**Figura I.5.** Classificação das diferentes Lipoproteínas (adaptado de Davidson e Jacobson, 2001).

As lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) comportam 50% de lípidos, entre os quais 20% de colesterol e a parte proteica é principalmente a apoproteína-A1 (Dieusaert, 2001). Estas HDL transportam o colesterol excedente dos tecidos periféricos para o fígado, onde é reutilizado ou excretado na bÍlis (Bachorik e colaboradores, 1999). As lipoproteínas de baixa densidade garantem o essencial transporte de colesterol do fígado para os tecidos, e a parte proteica é principalmente apoproteína-B (Bachorik e colaboradores, 1999).

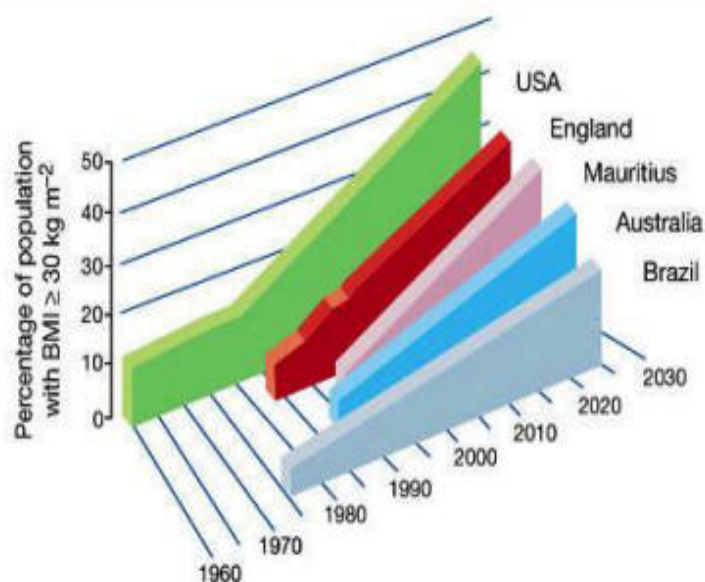
É hoje reconhecido e aceite que os níveis de colesterol total, triglicéridos e das fracções de colesterol LDL e colesterol HDL constituem factores de risco independentes e importantes na constituição do risco coronário global (Sousa, 2003). O documento da SPA (Sociedade Portuguesa de Arteriosclerose) recomenda que para avaliação do metabolismo lipídico se realizem pelo menos as determinações do colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos. Estes valores permitem o cálculo do índice aterogénico (colesterol total / colesterol HDL) e que deve ser sistematicamente valorizado por se tratar

de um indicador da aterosclerose. Esta atitude leva ao estabelecimento do verdadeiro “perfil” lipídico do doente (Sousa, 2003).

Por outro lado, segundo Matafome (2006) o consumo exagerado de gorduras conduz a alterações da homeostase lipídica e a dislipidemia, que podem ser responsáveis pela estabelecimento da insulino-resistência e agravamento da diabetes, uma vez que a acumulação lipídica no interior das células agrava o estado metabólico, oxidativo e inflamatório.

### I.6. Obesidade e Insulino-resistência

A obesidade é uma importante preocupação de saúde pública, pois a sua prevalência é cada vez maior nos países desenvolvidos (Abdala e colaboradores, 2006). Prevê-se que, por exemplo nos Estados Unidos da América, atinja cerca de 45% em 2030. Valores inferiores são previstos para o Brasil com cerca de 20% (Figura I.6).



F. C. Kopelman, *Nature* 404, 635-643 (2000)

**Figura I.6.** Obesidade como um problema global. Sendo considerada uma grande epidemia do princípio deste século, apresenta números assustadores em todos os pontos do globo (adaptado de Matos, 2004).

Entende-se por obesidade a presença de massa gorda no organismo acima de um certo limite estabelecido (Correia, 2002). Para a sua definição utiliza-se um parâmetro de comparação, o índice de massa corporal (IMC). Através de estudos em vastas populações, foi estabelecido que as pessoas com valores de  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  são obesas, com valores de IMC entre 25 e  $30 \text{ kg/m}^2$  apresentam excesso de peso e que valores de  $IMC < 18 \text{ kg/m}^2$  correspondem a magreza (Correia, 2002). Quanto maior o IMC do indivíduo obeso, maior é o aumento de morbidade e mortalidade desses indivíduos (Abdala e colaboradores, 2006).

A obesidade é considerada uma doença crónica associada a um processo inflamatório, que resulta num aumento de espécies reactivas de oxigénio e consequentemente, em sobrecarga oxidante (Marinho, 2006).

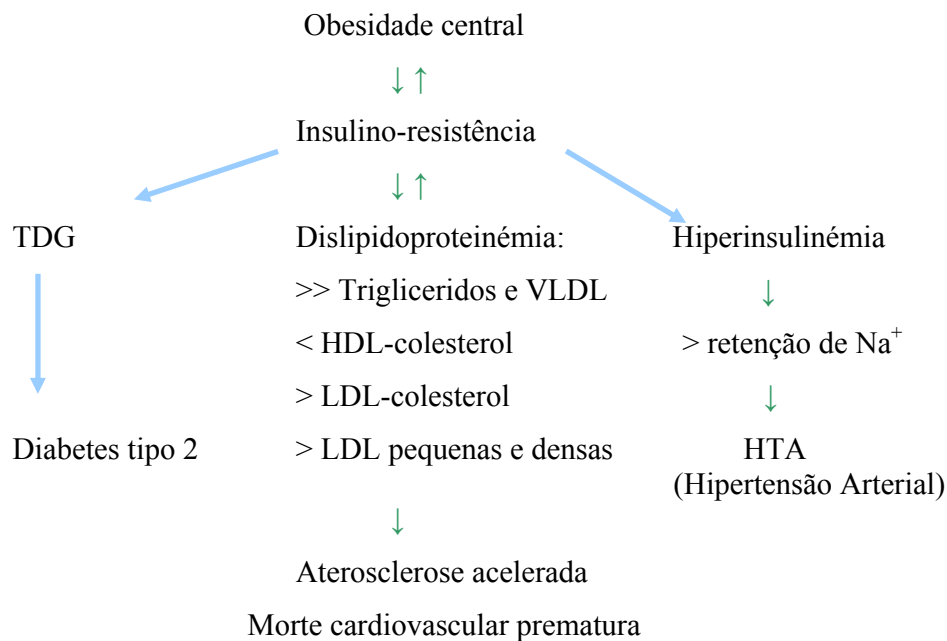
A maioria das pessoas que apresenta história familiar de diabetes e/ou anomalias do metabolismo de glicose (níveis de glicose de jejum entre 110 e  $125 \text{ mg/dL}$  e diminuição da tolerância à glicose entre 140 e  $199 \text{ mg/dL}$ ), são obesas (índice de massa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (Goutham, 2001). A obesidade é considerada como um componente da síndrome, uma vez que ela própria também promove a insulino-resistência (Goutham, 2001).

A obesidade exagerada (30 a 50% do peso ideal) tem impacto sobre a morbidade e mortalidade de várias doenças, como a doença coronária isquémica (enfarte de miocárdio), principalmente quando está associada a hipertensão arterial, hipercolesterolemia ou diabetes mellitus (Santos, 2003). Assim, o exercício físico associado à perda de peso traz benefícios sobre o perfil metabólico, reduzindo o risco de doença arterial coronária (Santos, 2003; Gonçalves e Gimenez, 2006).

Inclusivamente, foi efectuado um estudo no Hospital Santo António do Porto, por Rocha e colaboradores (2006), em que foram avaliados 68 doentes, pretendendo demonstrar a melhoria da sensibilidade à insulina com perda de peso induzida por cirurgia

bariática. Verificando-se que a cirurgia bariática é um tratamento eficaz não só na obesidade mas também na diminuição da insulino-resistência.

A síndrome de insulino-resistência é caracterizada por hiperinsulinémia e aumento da prevalência de obesidade, hipertensão arterial, dislipidémia, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (Figura I.7.) (Goutham, 2001). Com efeito, a obesidade acompanha-se de insulino-resistência e hiperinsulinémia compensadora que são responsáveis por vários aspectos da síndrome (Figura I.7.), como sejam: as alterações lipídicas e das lipoproteínas, a hipertensão arterial (HTA), a possibilidade de se acompanhar de tolerância diminuída à glicose (TDG) ou diabetes tipo 2, é também responsável por uma aterosclerose acelerada, com mortalidade cardiovascular aumentada e prematura. Por outro lado, também a dislipidémia conduz a insulino-resistência e esta, por sua vez, predispõe à obesidade (Sagreira, 2002).

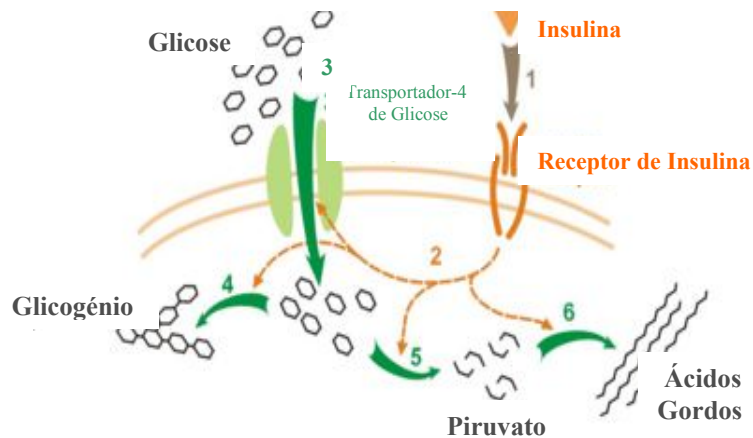


**Figura I.7.** A diabetes mellitus tipo 2 é acompanhada em cerca de 80% de obesidade, havendo uma relação etiopatogénica entre a obesidade abdominal, mesentérica, e o risco de aparecimento de diabetes (adaptado de Sagreira, 2002).

Para alguns autores (Santos, 2003) a hipertensão do obeso associa-se a hiperinsulinémia, pois o aumento da insulinémia é responsável por modificações no transporte renal de sódio, sendo que a redução na excreção de sódio provocada pela insulina é independente da glicémia (Figura I.7.).

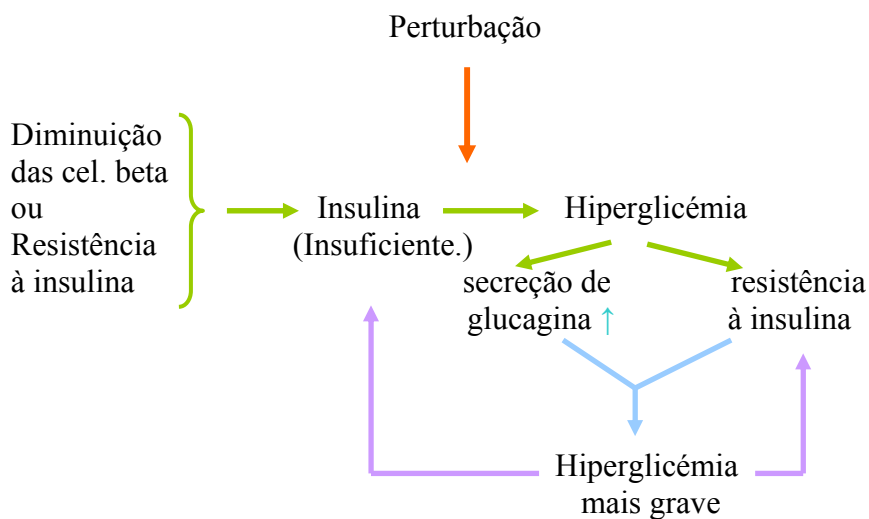
### I.7. Mecanismo de Acção da Insulina

A hiperglicémia persistente que caracteriza a diabetes mellitus é devida à falta de insulina ou à resistência a essa hormona, isto é, existe resistência à acção da insulina (Azevedo, 2002). Numa situação fisiológica a insulina induz o transporte de glicose e a síntese de glicogénio (Figura I.8.).



**Figura I.8.** Efeito da insulina no metabolismo de glicose. A insulina liga os receptores (1) desencadeando uma mudança na sua estrutura, iniciando-se a activação de várias proteínas em cascata (2), que inclui: a mudança de posição do transportador de glicose (Glut-4) da membrana plasmática e o influxo de glicose (3), a síntese de glicogénio (4), a glicólise (5) e a síntese de ácidos gordos(6) (adaptado de <http://www.level1diet.com/images/400px-insulin-gluco>).

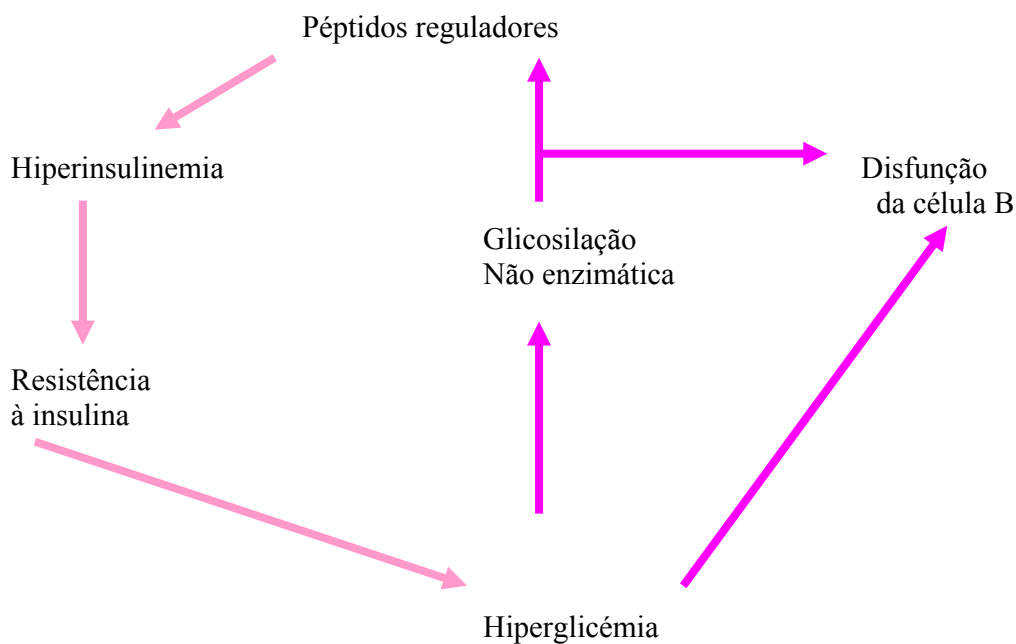
A fisiopatologia da diabetes tipo 2 compreende: disfunção das células beta e insulino-resistência; produção aumentada de glicose hepática resultante do excesso de síntese de glucagina pelas células alfa pancreáticas e da diminuição de produção de insulina pelas células beta (Geraldes, 2006). Também o anormal funcionamento dos ilhéus de Langerhans, conduz à perda da primeira fase de secreção de insulina, à diminuição de resposta das células beta ao estímulo da glicose e à diminuição de células beta por aumento de apoptose (Geraldes, 2006). Por outro lado, aumenta a secreção de glucagina, em jejum e pós-prandial, e há uma diminuição ou ausência do efeito incretina (exercido por hormonas que potenciam a secreção de insulina, para além do estímulo de glicose) (Geraldes, 2006).



**Figura.I.9.** Na diabetes mellitus tipo 2 estabelece-se um ciclo vicioso em que a hiperglicémia não suprime a libertação de glucagina, o que acontece normalmente em indivíduos não diabéticos. A hiperglicémia torna-se cada vez mais grave e a insulina mais insuficiente (adaptado de Azevedo, 2002).

As causas de resistência à insulina são várias e bastante complexas, podemos englobá-las em três grandes grupos: produção anormal de insulina pela célula beta (molécula de insulina anormal, conversão incompleta de pró-insulina em insulina), antagonistas circulantes da insulina (aumento das hormonas de contra-regulação:

glucagina, catecolaminas, cortisol, hormona de crescimento, entre outras; presença de anticorpos anti-insulina e produção de anticorpos anti-receptores de insulina) e defeitos nas células alvo (defeito no receptor e defeito no pós-receptor) (Azevedo, 2002). A glicosilação não enzimática de proteínas (Figura I.10.) poderá ainda ser responsável pela resistência à acção da insulina, pois que esse processo pode acontecer, tanto na hormona, como no receptor (Azevedo, 2002).

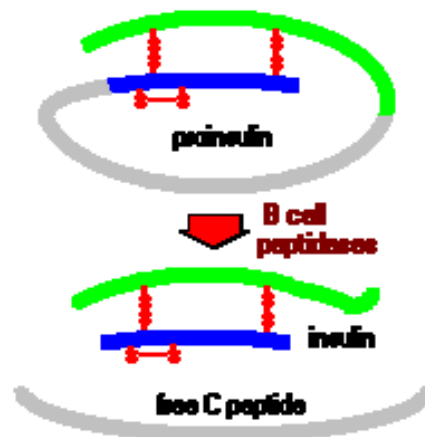


**Figura I.10.** A glicosilação não enzimática de proteínas contribuindo para a resistência à insulina. A hiperglicémia também conduz a stress oxidativo e lesão das células beta, uma vez que estas são muito susceptíveis por apresentarem poucas defesas antioxidantes (adaptado de Azevedo, 2002).

### I.8. Insulina e Péptido C

A insulina humana é uma hormona que está envolvida na homeostase da glicose, uma vez que actua como regulador do armazenamento dos hidratos de carbono e inibe a mobilização dos depósitos energéticos de fontes endógenas, tais como o fígado, gordura e músculos. A sua secreção é normalmente estimulada pelo aumento da quantidade de glicose em circulação (Gregory e Henry, 1999).

Consiste num pequeno peptídeo (6 kDa), sendo o seu precursor polipeptídeo a pró-insulina (9 kDa) (Figura I.11. superior) que é sintetizada em quantidade significativa apenas nas células beta do pâncreas. Durante a sua permanência na célula, a pró-insulina sofre um processo proteolítico pela acção de peptidases em que são removidos 31 aminoácidos que correspondem ao péptido C, originando a insulina (Gregory e Henry, 1999) (Figura I.11. inferior).



**Figura I.11.** Biosíntese de insulina (adaptado de Bowen, 2001).

Neste processo a insulina e o péptido C são secretados na circulação em concentrações equimolares, sendo este factor que determina a base do interesse clínico da determinação do péptido C (Gregory e Henry, 1999).

Deste modo, a sua determinação pode ser utilizada simultaneamente com a determinação da insulina para avaliar a actividade pancreática. Outra situação, em que é extremamente útil a medição do péptido C, é nos doentes submetidos à terapia com insulina e que desenvolveram anticorpos anti-insulina, neste contexto vai monitorizar indirectamente a secreção de insulina. A sua quantificação também pode ser utilizada no diagnóstico e controlo dos insulinomas (Gregory e Henry, 1999; Dieusert, 2001)

## **I.9. Avaliação do Controlo Metabólico do Diabético**

Na diabetes mellitus (DM), a vigilância do controlo metabólico é crucial para a preservação da saúde do diabético e para uma melhor qualidade de vida, sem intercorrências perturbadoras do seu bem-estar. Grupos europeus de consenso para a DM 1 e DM 2 publicaram orientações (já traduzidas e publicadas) e das quais se reproduz, os objectivos para o controlo e autovigilância, adoptados pelo Programa Nacional de Controlo da Diabetes Mellitus (Duarte, 2002; Guimarães e colaboradores, 2006). Como tal, existem uma série de parâmetros clínicos que são utilizados, nomeadamente: glicose, hemoglobina glicada A1c, frutamina, perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos), insulina e péptido C; considerando-se pertinente a determinação dos mesmos no presente estudo.

O controlo dos níveis de glicose é sempre importante, seja para o diagnóstico da diabetes ou para vigiar o equilíbrio glicémico, e consequentemente prevenir o desenvolvimento das complicações tardias da doença.

O doseamento das proteínas glicadas é útil na monitorização do controlo da glicose a longo prazo, em indivíduos com diabetes mellitus, fornecendo um índice retrospectivo dos valores integrados de glicose no plasma por um período extenso, e não estando sujeita a grandes flutuações, observadas quando os níveis de glicose são analisados (Sacks, 1994). Os níveis de proteínas glicadas, portanto constituem um acessório valioso para as determinações de glicose no sangue, na avaliação do controlo glicémico. Contudo, a determinação destas proteínas não é fidedigna para o diagnóstico da diabetes mellitus (Sacks, 1994; Associação Americana de Diabetes, 2007), uma vez que sofrem a interferência de vários factores.

A glicação não enzimática de proteínas ou reacção de Maillard é um processo dependente de hiperglicémia crónica, a qual origina uma série de alterações fisiológicas

importantes no desenvolvimento das complicações crónicas da diabetes. (Bem e Kunde, 2006).

A glicose passa livremente do plasma para o interior dos eritrócitos, ficando a hemoglobina exposta a concentrações de glicose semelhantes ao plasma. A reacção entre a hemoglobina A e a glicose corresponde a uma glicação não enzimática, que ocorre em duas fases (Campos, 2004; Guimarães e colaboradores, 2006). Numa primeira fase (reversível), o grupo aldeído da molécula de glicose e o grupo amina da molécula de hemoglobina (aminoácido valina N-terminal da cadeia de hemoglobina), reagem lentamente dando origem à aldimina ou pré-A1c (também conhecida como base de Schiff). Numa segunda fase, a aldimina, de forma lenta e irreversível origina a hemoglobina A1c (uma cetoamina) (Campos, 2004; Emancipator, 2002, Guimarães e colaboradores, 2006). A velocidade de síntese de hemoglobina A1c depende da concentração de glicose a que os eritrócitos são expostos no sangue, como o tempo meia-vida destes é cerca de 120 dias, a hemoglobina glicada reflecte a média de glicémias durante esse intervalo de tempo (Sacks 1998; Emancipator, 2002; Guimarães e colaboradores, 2006). Porém, a glicose dos últimos 30 dias antes do doseamento, contribui com praticamente 50% da hemoglobina A1c, enquanto os níveis de glicose dos últimos 2 a 4 meses contribuem com aproximadamente 25% (Campos 2004, Bem e Kunde, 2006), concluindo-se que a hemoglobina glicada, na realidade, reflecte a média ponderada dos níveis glicémicos 60 a 90 dias antes do doseamento (Campos 2004, Bem e Kunde, 2006).

Num indivíduo não diabético, cerca de 4 a 6% do total de hemoglobina A1c apresenta-se glicada, enquanto no diabético não controlado esta percentagem atinge valores mais elevados, considerando-se que níveis de hemoglobina A1c superiores a 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crónicas (Bem e Kunde, 2006). Como tal, a ADA (2007) recomenda que os diabéticos devem apresentar

níveis de hemoglobina A1c inferiores a 7%, na medida em que a sua diminuição tem sido associada à redução do risco de desenvolvimento, bem como, da progressão das complicações da diabetes, microvasculares, neuropatia e possibilidade de doença macrovascular.

Outro meio de avaliação retrospectivo do controlo diabético utiliza a glicação das proteínas séricas, nomeadamente da albumina. O método mais generalizado é o da frutossamina, em que o seu doseamento permite uma medida do controlo diabético das últimas três semanas, correspondentes ao tempo de meia-vida da albumina (Dieusaert, 2001; Flunignan, 2006). No entanto, este método sofre variações importantes com os níveis de albuminémia e de urémia, não podendo ser considerado um método substituto da hemoglobina glicada, mas poderá ter o seu interesse, por exemplo, durante períodos em que se pretende avaliar o controlo diabético a intervalos mais curtos (na gravidez); na presença de anemias hemolíticas, ou na suspeita de perfis glicémicos errados ou falseados (Duarte, 2002).

Assim, a interpretação e correlação dos diferentes parâmetros bioquímicos estudados neste trabalho, podem fornecer informação clínica importante, para a compreensão do síndrome metabólico associado à diabetes e identificação precoce desta patologia, bem como das suas complicações, na população estudada.

### **I.10. Importância de Outros Factores de Risco**

A prevenção da diabetes e das doenças cardiovasculares assenta em vários pontos fundamentais: alimentação adequada, actividade física, controlo da tensão arterial e índice de massa corporal normal ( $IMC \leq 25$ ). A alimentação equilibrada passa por fazer um regime alimentar variado e sem excessos, de modo a fornecer ao organismo os nutrientes necessários sem exceder grandemente as necessidades. A actividade física deve ser

praticada com regularidade, de preferência todos os dias, para se obter benefício. O excesso de peso corporal prejudica a regulação metabólica devido ao aumento de massa gorda, conduzindo à obesidade, hipertensão arterial, e resistência à insulina.

### **I.11. Objectivos**

Avaliar o estado de saúde dos dadores de sangue do SIH do HDF, no que respeita à análise de parâmetros bioquímicos associados ao metabolismo da glicose, despistando assim, a possibilidade destes apresentarem pré-diabetes ou diabetes.

Avaliar o perfil lipídico que por si só constitui factor de risco independente e importante na constituição do risco coronário global. Determinar a prevalência de dislipidémia, excesso de peso, hipertensão arterial, existência de familiares diabéticos e inactividade física; de modo a caracterizar melhor a população em estudo e a demonstrar a sua relação com esta doença. Calcular a resistência à insulina utilizando a fórmulas HOMA-IR e QUICKI, procurando demonstrar se há diferença significativa entre estes.

Pretendeu-se ainda contribuir para a eventual introdução de novos parâmetros nas análises obrigatórias aos dadores de sangue. Sensibilizar para a importância do diagnóstico precoce da diabetes mellitus tipo 2, bem como o interesse do conhecimento desta condição, na evolução das complicações tardias da doença. Sugerir estratégias ao SIH, visando a promoção da saúde dos dadores, prevenindo e controlando os factores de risco da diabetes tipo 2 e da doença cardiovascular.

## **II. Material e Métodos**

### **II.1. População de Estudo e Procedimento de Amostragem**

A população alvo do presente estudo foi constituída por cem dadores benévolos de sangue, escolhidos aleatoriamente, desde que apresentassem situação de jejum. Todos os indivíduos são residentes na região algarvia e recorrem ao Serviço de Imuno-Hemoterapia (SIH) do Hospital Distrital de Faro (HDF), para doar o seu sangue. Os dadores estudados apresentaram idades compreendidas entre 18 e 60 anos.

A amostragem foi realizada entre Setembro e Dezembro de 2004. Foram utilizadas 100 amostras de sangue obtidas por punção venosa, provenientes do serviço acima referido, colhidas em tubo de poliestireno contendo gel quimicamente inerte (que facilita a separação do soro durante a centrifugação) e sem anticoagulante para o doseamento de: glicose, colesterol total, colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidade), colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade), triglicéridos, frutossamina, insulina e péptido C; e amostras de sangue colhidas com anticoagulante para doseamento da hemoglobina glicada. A determinação quantitativa dos parâmetros acima referidos, foi efectuada no Serviço de Patologia Clínica (SPC) do HDF.

Para a recolha de dados, tais como: idade, sexo, peso, tensão arterial, a existência de familiares diabéticos e a prática de exercício físico, foi usada a técnica do questionário. Este instrumento de avaliação, concebido no presente trabalho, foi dirigido a todos os dadores que se propuseram participar no estudo (Figura II.1). Sendo que o mesmo foi realizado aquando do momento da efectivação da dádiva de sangue, tendo uma duração de cerca de cinco minutos.

A razão para a escolha do questionário, prende-se com o facto, de achar pertinente abranger um maior número de parâmetros, que possibilitassem identificar e caracterizar a população alvo e conhecer melhor a realidade, bem como, relacioná-los com os parâmetros

bioquímicos estudados. Para comparação, foi efectuado um pré-teste do mesmo, em que os indivíduos escolhidos para tal, foram 8 dadores de sangue que não participaram no estudo.

**Tabela II.1.** Perguntas que constaram do Questionário

Questionário
Idade
Sexo
Peso e altura
Tensão arterial
História de diabetes na família
Frequência da prática de exercício físico

## II.2. Material, Reagentes e Equipamento

Para a realização deste trabalho foram utilizados material, reagentes e equipamento existentes no serviço de Imuno-Hemoterapia e no serviço de serviço de Patologia Clínica do HDF.

### II.2.1. Material

Material de laboratório corrente: pipetas de Pasteur e pipetas volumétricas, tubos.

Material necessário à colheita de amostras: seringas 10 ml, agulhas 21G, tubos de hemograma com anticoagulante (EDTA), tubos de química clínica (com grânulos de separação), garrote, compressas.

### II.2.2. Reagentes

Os reagentes utilizados para realizar este trabalho, não necessitam de preparação prévia, são comercializados de acordo com o fabricante das respectivas marcas dos equipamentos usados.

### **II.2.3. Equipamentos/Marca/Modelo**

Analizador de química clínica automático – Espectrofotómetro ILAB<sup>®</sup> 900/Izasa (Figura II.1.). Equipamento automatizado de análise química (por quimioluminescência) - IMMULITE 2000/DPC (Figura II.2.). Analizador automático de HgbA1c - cromatógrafo ADAMStm A1c HA-8160/ Menarini (Figura II.3.). Centrífuga – C312 Jouan<sup>®</sup>. Arca congeladora (que atinge -90° C); frigorífico (para armazenamento das amostras).

## **II.3. Metodologia**

### **II.3.1. Colheita de Amostras**

A colheita de amostras foi efectuada segundo o Manual Interno (de Boas Práticas Laboratoriais), de Procedimentos de Colheita de Sangue do Serviço de Imuno-Hemoterapia.

Para o doseamento de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, frutossamina, insulina e péptido C foram utilizadas amostras de soro. A amostra foi colhida em tubo contendo gel, centrifugada, e separada, logo após a retracção completa do coágulo, para prevenir falsos resultados devido à presença de fibrina.

A determinação foi efectuada nas duas a três horas seguintes após a colheita, embora as suas concentrações se mantenham estáveis durante 4 dias entre 2°- 8° C e três meses se conservadas a -25° ± 6° C, excepto para o caso da determinação de péptido C, desde que a amostra seja congelada a esta temperatura só pode ser usada dentro de trinta dias. Não foram utilizadas amostras visivelmente hemolisadas, lipémicas ou ictéricas, uma vez que estas condições podem conduzir a falsos resultados, ao interferirem nas determinações.

Para o doseamento de colesterol HDL e de colesterol LDL, deve ser evitada a exposição prolongada ao ar e à temperatura, por acelerar a desnaturação das lipoproteínas. O doseamento da hemoglobina glicada foi feito em sangue total, colhido em tubo com

EDTA. Neste caso, as amostras podem ser conservadas até cinco dias após a colheita, desde que mantidas a 4° C, pois nem sempre foi possível a sua determinação no dia da colheita. Também as determinações de insulina e de péptido C, podem não ter sido efectuadas no dia da colheita, por questões práticas de organização do serviço, procedendo-se à sua análise até um máximo de 4 dias.

### **II.3.2. Análise Quantitativa de Parâmetros Bioquímicos**

Para a realização do trabalho experimental foi utilizado o equipamento ILAB-900 (Figura II.1.), para a determinação quantitativa de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos e frutossamina; o equipamento IMMULITE 2000 (Figura II.2) para a determinação de insulina e de péptido C e o cromatógrafo ADAMStm A1c HA-8160 (Figura II.3) para a determinação de hemoglobina glicada.



**Figura II.1.** – Analisador automático de clínica ILAB-900



**Figura II.2.** – Analisador automático IMMULITE 2000



**Figura II.3** – Analisador automático de hemoglobina glicada A1c, Cromatógrafo ADAMStm A1c HA-8160 da Menarini.

Em todos os autoanalisadores, para se obter um desempenho óptimo, é importante efectuem-se todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual do Operador dos equipamentos utilizados. Antes de se efectuar o processamento das amostras, são testados dois níveis de controlo, um normal e outro anormal, para cada parâmetro. Os valores obtidos têm de se encontrar dentro do intervalo de confiança especificado no folheto do controlo ou estabelecido pelo laboratório. Sempre que se mudou o lote de um determinado reagente, foi necessário realizar este procedimento. Ao longo do dia, também são processadas amostras controlo junto com as amostras a analisar.

Após a verificação dos resultados do controlo de qualidade, se necessário efectuem-se as respectivas calibrações, caso contrário, pode proceder-se de imediato à colocação das amostras no respectivo autoanalisador, para a quantificação dos diferentes parâmetros bioquímicos, pelos métodos utilizados pelos equipamentos.

Os autoanalisadores calculam automaticamente a concentração dos diferentes analitos presentes na amostra, por interpolação do valor de absorvência na respectiva curva padrão de calibração. Todos os ensaios analíticos são validados, e repetidos caso necessário.

É muito importante referir qual o método analítico utilizado na determinação dos diferentes parâmetros estudados e os respectivos valores de referência, uma vez que, a concentração de um analito presente numa amostra, quando analisada por ensaios ou métodos de diferentes fabricantes, pode variar, devido às diferenças dos métodos e à especificidade dos reagentes.

### **II.3.3. Doseamento de Glicose**

A determinação de glicose foi efectuada por ensaio colorimétrico enzimático, pelo método da glicose oxidase – peroxidase – cromogénio (trabalho de Trinder publicado em 1969), usando o equipamento ILAB – 900 (espectrofotómetro automático), de acordo com o manual operativo deste.

#### **II.3.3.1. Reagentes**

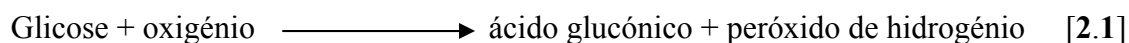
O reagente utilizado na determinação de glicose nas amostras de soro apresenta na sua composição: tampão fosfato pH 6,6 225 mM, 4-amino-antipirina 0,3 mM, fenol 8,5 mM, EDTA 5,0 mM, peroxidase  $\geq 300$  U/L e glucose oxidase  $\geq 10000$  U/L (BioMérieux, 2003 (a)).

#### **II.3.3.2. Princípio**

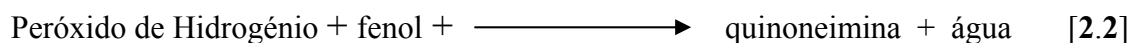
A glicose é doseada utilizando o método de enzimas associadas, a sequência oxidase – peroxidase – cromogénio:

Na fase inicial, a glicose na presença de oxigénio atmosférico é oxidada pela acção da glicose-oxidase, conduzindo à formação de peróxido de hidrogénio e ácido glucónico, equação [2.1]. Numa segunda etapa, o peróxido de hidrogénio formado é doseado segundo a reacção de Trinder, equação [2.2] (BioMérieux, 2003 (a)).

Glicose-oxidase



Peroxidase



A intensidade de coloração (quinoneimina), cuja absorvência é medida por espectrofotometria a 505 nm, é directamente proporcional à concentração de glicose presente na amostra (BioMérieux, 2003 (a)).

Esta determinação é baseada na lei de Lambert-Beer, a qual enuncia que a quantidade de luz absorvida por um analito, a determinado valor de comprimento de onda, é proporcional à concentração deste em solução, em determinados intervalos de concentração (Tissue, 1996).

### II.3.3.3. Limites do Teste

Em caso de hiperglicémia muito elevada, superior a 900 mg/dL, é visível a olho nu, uma descoloração da reacção, que se traduz por uma instabilidade da densidade óptica, aquando da medição, podendo este fenómeno dar resultados falsamente diminuídos. Assim, nestes casos, é necessário diluir a amostra (1/10) em soro fisiológico a 0,9% e proceder de novo ao doseamento.

### II.3.3.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade

O limite de detecção é inferior ou igual a 0,07 mmol/L (1,26 mg/dL), sendo o reagente linear até 22,2 mmol/L (ou 400 mg/dL) (BioMérieux, 2003 (a)).

### II.3.3.5. Valores de Referência

Tabela II.2. Valores normais de glicose segundo o sexo

	Valores esperados de Glicose (mg/dL)	Valores esperados de Glicose (mmol/L)
Mulheres	74 – 106	4,10 – 5,90
Homens	76 – 110	4,20 – 6,10

Factor de conversão: mmol/L x 18 = mg/dL; mg/dL x 0,056 = mmol/L.

### II.3.4. Doseamento de Colesterol Total

A determinação do colesterol total foi efectuada por ensaio colorimétrico enzimático, pelo método descrito por Allain, Poon, e Chan em 1974 (BioMérieux, 2003 (b)), usando o equipamento ILAB-900 (espectrofotómetro automático), de acordo com o manual operativo deste.

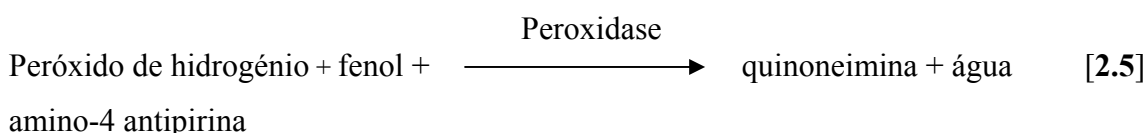
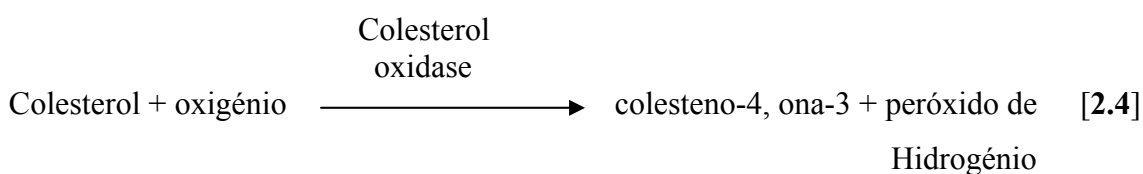
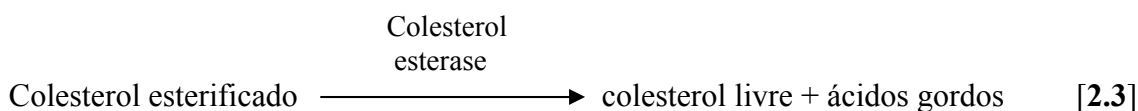
#### II.3.4.1. Reagentes

O reagente utilizado na determinação da concentração do colesterol total no soro dos dadores apresenta na sua composição: tampão MOPS pH 7,0 20 mM/L, fenol 15 mM/L, colato de sódio 3,74 mM/L, cloreto de magnésio 20 mM/L, agente tensio-activo  $\geq 0,1$  %, 4-amino-antipirina 0,5 mM/L, peroxidase  $\geq 1000$  U/L, colesterol oxidase  $\geq 200$  U/L e colesterol esterase  $\geq 125$  U/L (BioMérieux, 2003 (b)).

#### II.3.4.2. Princípio

O colesterol é doseado utilizando a sequência do colesterol esterase – colesterol oxidase – peroxidase – cromogénio:

Primeiramente, os ésteres de colesterol sofrem a acção da enzima colesterol esterase com formação de colesterol livre, equação [2.3]. Seguidamente, o colesterol é oxidado pelo oxigénio, pela acção da enzima colesterol oxidase, dando origem a peróxido de hidrogénio, equação [2.4]. Numa última fase, o peróxido de hidrogénio conduz à formação de um produto corado, a quinoneimina, pela acção da peroxidase, equação [2.5]. A intensidade da coloração desta, determinada fotometricamente a 500 nm, é directamente proporcional à concentração de colesterol presente na amostra, pela lei de Lambert-Beer (BioMérieux, 2003 (b)).



#### II.3.4.3. Valores de Referência

São considerados desejáveis, todos os valores inferiores a 200 mg/dL e aumentados valores iguais ou superiores a 240 mg/dL. Sendo o factor de conversão: mmol/L x 38,7 = mg/dL; mg/dL x 0,0259 = mmol/L.

#### II.3.4.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade

O limite de detecção é inferior ou igual a 0,21 mmol/L (8,1 mg/dL). O método é linear até 18 mmol/L (697mg/dL) (BioMérieux, 2003 (b)).

### **II.3.5. Doseamento de Colesterol HDL (c-HDL)**

A determinação quantitativa de colesterol ligado á fracção HDL foi efectuada por teste colorimétrico enzimático, utilizando as enzimas colesterol esterase e colesterol oxidase, pelo método descrito por Rifai e Warnick em 1997 (Izasa, 2003 (a)), usando o equipamento ILAB-900 (espectrofotómetro automático), e de acordo com o manual operativo deste.

#### **II.3.5.1 Reagentes**

Foram utilizados dois reagentes para a determinação da concentração do c-HDL no soro dos dadores, apresentando a seguinte composição:

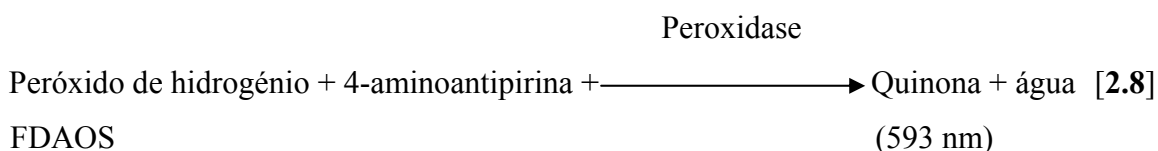
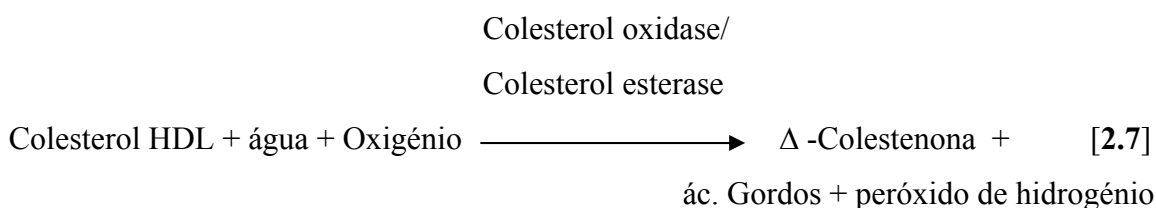
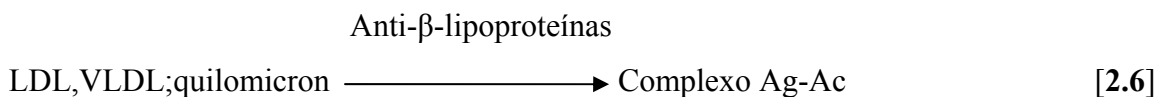
Reagente 1 – Tampão Good pH 7,0 30 mM, 4-amino-antipirina 0,9 mM, peroxidase 2400 U/L, ascorbato oxidase 2700 U/L e anticorpo anti- $\beta$ -lipoproteína humana (Izasa, 2003 (a)).

Reagente 2 – Tampão Good pH 7,0 30 mM, enzima colesterol esterase 4000 U/L, enzima colesterol oxidase 20000 U/L e F-DAOS 0,8 mM (Izasa, 2003 (a)).

#### **II.3.5.2 Princípio**

O reagente para determinação directa do colesterol HDL consiste num método homogéneo (sem precipitação, nem centrifugação prévia), baseado na acção de um anticorpo anti- $\beta$ -lipoproteínas (presente no reagente R-1) que se liga às fracções LDL, VLDL e quilomicrons, a formação deste complexo Ag-Ac equação [2.6], não permite que as enzimas colesterol esterase e colesterol oxidase (presentes no reagente R-2) se liguem. Assim, estas enzimas só reagem com o colesterol ligado à fracção HDL, originando peróxido de hidrogénio, equação [2.7] que, por acção da peroxidase, equação [2.8], forma um complexo de cor azul, a quinona, cuja intensidade da cor pode ser determinada,

medindo a absorvência a 593 nm. A absorvência produzida é directamente proporcional à concentração de colesterol ligado à fracção HDL presente no soro, dentro da linearidade do método (Izasa, 2003 (a)).



### II.3.5.3. Valores de Referência

Os valores de referência do colesterol-HDL para os homens vão de 35,3 a 79,5 mg/dL e para as mulheres de 42,0 a 88,0 mg/dL. Sendo o factor de conversão: mmol/dL x 87,5 = mg/dL; mg/dL x 0,0114 = mmol/L (Izasa, 2003 (a)).

Consideram-se factor de risco para a doença coronária, níveis de colesterol-HDL inferiores a 35,0 mg/dL.

### II.3.5.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade

O limite de detecção é de 1,0 mg/dL, sendo o método linear de 1,0 a 180 mg/dL. Todas as amostras com resultados superiores a 180 mg/dL, devem ser diluídas com soro

fisiológico (1+2) e reanalisadas; multiplicando-se o valor obtido pelo factor da diluição correspondente (x3).

### **II.3.6. Doseamento de Colesterol LDL (c-LDL)**

A determinação quantitativa de colesterol ligado á fracção LDL foi efectuada por teste colorimétrico enzimático, utilizando as enzimas colestrol esterase e colesterol oxidase, pelo método descrito por Rifai e Warnick em 1997 (Izasa, 2003 (b)), usando o equipamento ILAB-900 (espectrofotómetro automático) e de acordo com o Manual Operativo deste.

#### **II.3.6.1. Reagentes**

Para a determinação da concentração do colesterol LDL, foram utilizados dois reagentes, apresentando a seguinte composição:

Reagente 1 – Tampão Good pH 6,8 25 mM, enzima colesterol esterase 5000 U/L, colesterol oxidase 5000 U/L, H-DAOS 0,64 mM, enzima catalase 1000000 U/L (Izasa, 2003 (b)).

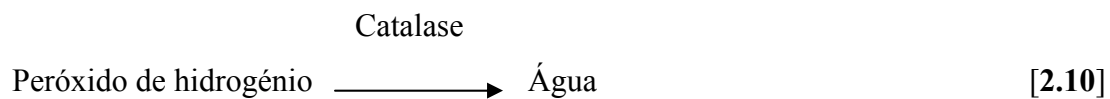
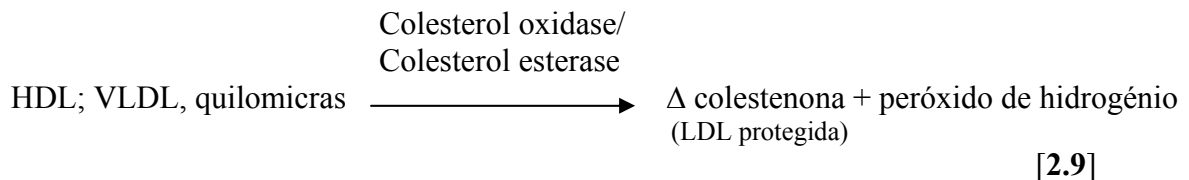
Reagente 2 – Tampão Good pH 6,8 25mM, 4-amino-antipirina 3,4 mM, peroxidase 2000 U/L (Izasa, 2003 (b)).

#### **II.3.6.2. Princípio**

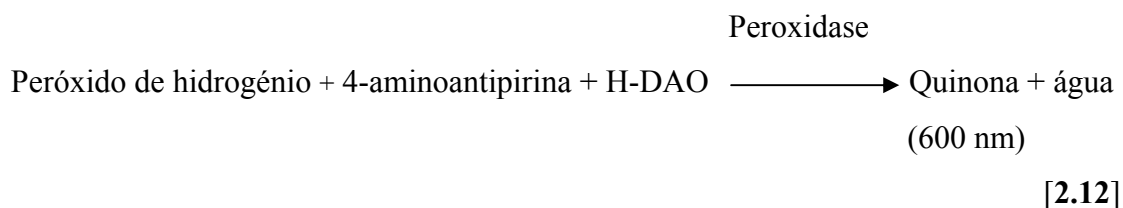
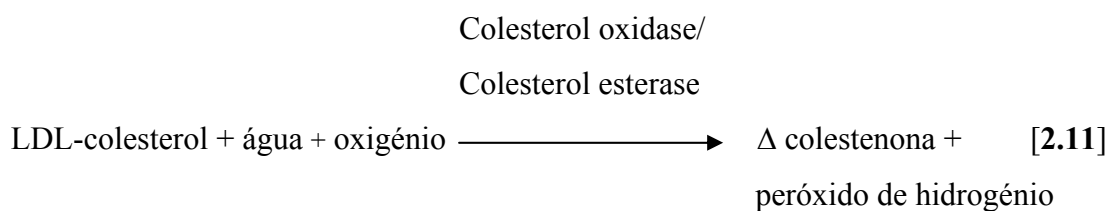
O reagente para determinação directa do colesterol ligado à fracção LDL consiste num método homogéneo, que se correlaciona bem com o método de referência ( $\beta$ -quantificação). O ensaio baseia-se na união selectiva da LDL a um protector, face à acção de enzimas presentes no reagente R1 (colesterol esterase e colesterol oxidase) que actuam sobre as lipoproteínas não-LDL, equação [2.9]. Posteriormente, o reagente R2 elimina o

agente protector da LDL permitindo a acção das enzimas referidas anteriormente, equação [2.11], finalizando numa reacção de Trinder típica, equação [2.12], em que a acção da peroxidase determina o aparecimento de um produto corado, cuja intensidade pode ser determinada medindo a absorvência a 600 nm. A absorvência produzida é directamente proporcional à concentração de colesterol ligado à LDL no soro, dentro do intervalo analítico do teste (Izasa, 2003 (b)).

### R1



### R2



### **II.3.6.3. Valores de Referência**

Níveis de colesterol-LDL inferiores a 130 mg/dL representam um diagnóstico favorável, níveis entre 130 e 159 mg/dL risco moderado e níveis iguais ou superiores a 160 mg/dL alto risco de doença coronária.

### **II.3.6.4. Limite de Detecção Analítica / Linearidade**

O limite de detecção é de 1,0 mg/dL. O intervalo analítico do método encontra-se entre 1,0 mg/dL e 400,0 mg/dL de colesterol LDL. Amostras com valores superiores a 400,0 mg/dL, devem ser diluídas e reanalisadas; multiplicar o valor obtido pelo factor de diluição correspondente (Izasa, 2003 (b)).

### **II.3.7. Doseamento de Triglicéridos**

A determinação quantitativa dos triglicéridos foi efectuada por teste colorimétrico enzimático, pelo método descrito por Fossati e Prencipe em 1982 (BioMérieux, 2003 (c)) usando o equipamento ILAB-900 (espectrofotómetro automático), de acordo com o manual operativo deste.

#### **II.3.7.1. Reagentes**

Para a quantificação dos triglicéridos no soro foram utilizados dois reagentes, que apresentam a seguinte composição:

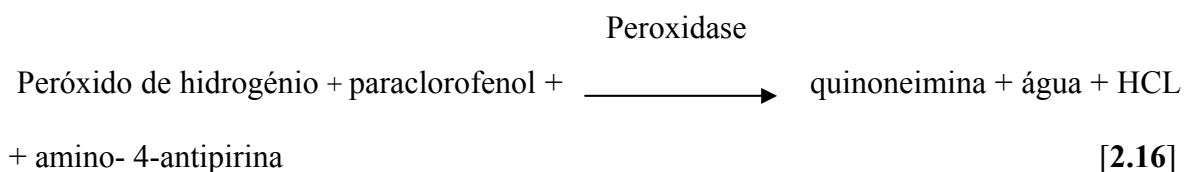
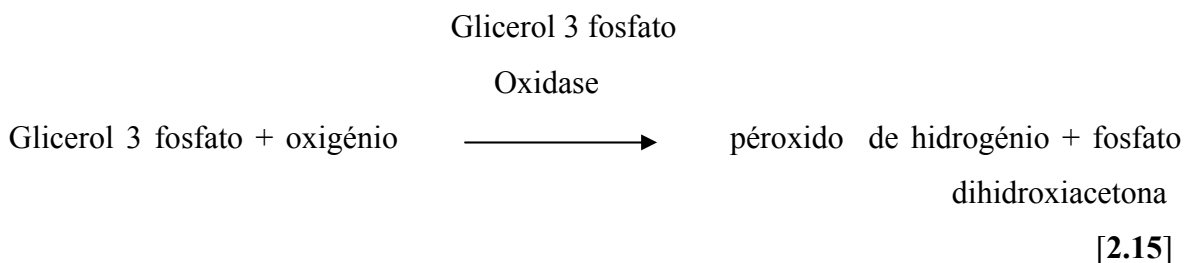
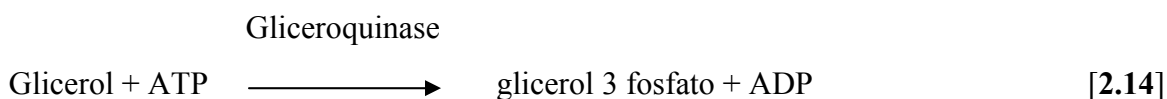
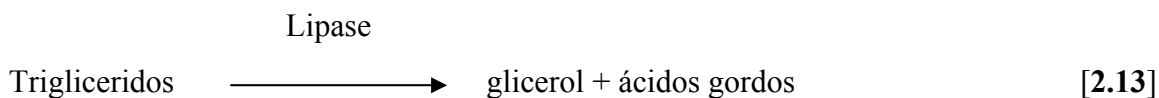
Reagente 1 – Solução contendo tampão Tris pH 7,6 100 mM, paraclorofenol 2,7 mM e magnésio 4 mM (BioMérieux, 2003 (c)).

Reagente 2 – Liofilizado contendo tampão de base proteica (origem bovina), 4-amino-antipirina 0,4 mM, lipase  $\geq 1000$ U/L, gliceroquinase  $\geq 200$  U/L, glicerol-3-fosfato-oxidase  $\geq 2000$  U/L, peroxidase  $\geq 200$  U/L e ATP 0,8 mM.

O reagente de trabalho é preparado, procedendo-se à solubilização do reagente 2 com o reagente 1 (BioMérieux, 2003 (c)).

### II.3.7.2. Princípio

Os triglicéridos são quantificados utilizando a sequência lipase – gliceroquinase – glicerol 3 fosfato oxidase – peroxidase – cromogénio. Numa primeira etapa, os triglicéridos são hidrolisados pela lipase originando glicerol e ácidos gordos, equação [2.13]. Seguidamente, ocorre a fosforilação do glicerol, equação [2.14]. Por sua vez, o glicerol-3-fosfato na presença de oxigénio origina peróxido de hidrogénio, equação [2.15]. Numa última etapa, a peroxidase actua sobre este formando-se um complexo corado, equação [2.16]. A intensidade de coloração da quinoneimina determinada por espectrofotometria a 500 nm é directamente proporcional à concentração de triglicéridos presente na amostra (BioMérieux, 2003 (c)).



### II.3.7.3. Valores de Referência

**Tabela II.3.** Valores normais de triglicéridos segundo o sexo

	Valores esperados de Triglicéridos (mg/dL)	Valores esperados de Triglicéridos (mmol/L)
<b>Mulheres</b>	35 – 131	0,40 – 1,50
<b>Homens</b>	43,8 – 183,8	0,50 – 2,10

Factor de conversão: mmol/dL x 87,5 = mg/dL; mg/dL x 0,0114 = mmol/L

### II.3.7.4 Limite de Detecção Analítica/ Linearidade

O limite de detecção é inferior ou igual a 16,6 mg/dL (ou 0,19 mmol/L). O reagente é linear até 963,0 mg/dL (ou 11 mmol/L) (BioMérieux, 2003 (c)).

### II.3.8 Doseamento de Frutosamina

A determinação quantitativa da frutosamina foi efectuada pelo método enzimático do Azul de Nitrotetrazólio (Sentinel, 2003), usando o equipamento ILAB 900, de acordo com o manual operativo deste.

#### II.3.8.1 Reagentes

Para a quantificação da frutosamina no soro foram utilizados dois reagentes:

Reagente A – contendo tampão carbonato 200 mM pH 10,0 (Sentinel, 2003).

Reagente B – contendo azul de nitrotetrazólio 0,48 mM e uricase  $\geq 2500$ U/L.

A solução de trabalho é preparada adicionando-se o reagente A ao conteúdo do reagente B (Sentinel, 2003).

### **II.3.8.2. Princípio**

O método utilizado baseia-se na capacidade do grupo cetoamina das proteínas glicadas, para reduzir o composto tetrazólico (NBT) em condições alcalinas. A absorvência desenvolvida pelo sal tetrazólico reduzido, é determinada por espectrofotometria a 500 nm, sendo directamente proporcional ao grau de glicosilação da proteína, ou seja, à concentração de frutossamina na amostra (Sentinel, 2003).

### **II.3.8.3. Valores de Referência**

Os níveis de frutossamina para indivíduos não diabéticos devem ser inferiores ou iguais a 285  $\mu\text{mol/L}$ .

### **II.3.9. Doseamento de Insulina**

A determinação quantitativa da insulina foi efectuada por método imunométrico quimioluminescente, descrito por Given e Schowen, 1989 (IMMULITE, 2003 (a)), no equipamento IMMULITE 2000, de acordo com o manual operativo deste.

#### **II.3.9.1. Reagentes**

Para a determinação da insulina foram utilizados os seguintes reagentes: diluente de amostra para insulina, água destilada, esferas revestidas com anticorpo monoclonal de rato anti-insulina, conjugado com anticorpo policlonal e monoclonal de carneiro anti-insulina marcado com fosfatase alcalina (de intestino de vitela), solução de lavagem e substrato quimioluminescente (IMMULITE, 2003 (a)).

### **II.3.9.2.Princípio**

A insulina IMMULITE 2000 é um ensaio imunométrico quimioluminescente em fase sólida de duas fases, não competitivo (IMMULITE, 2003 (a)), uma vez, que não há competição entre a insulina presente na amostra e o anticorpo marcado com enzima, pelo sítio de ligação do anticorpo que se encontra fixo na fase sólida. Assim, quanto mais insulina estiver presente na amostra mais se liga à fase sólida e posteriormente mais anticorpo marcado também se liga.

O sistema IMMULITE 2000 utiliza esferas de poliestireno revestidas com uma camada de anticorpo monoclonal de rato anti-insulina como fase sólida. Numa primeira etapa, uma esfera revestida é dispensada num tubo de reacção especialmente concebido para o efeito, que serve como recipiente para os processos de incubação, lavagem e desenvolvimento do sinal. Após a amostra ser incubada com um reagente contendo anticorpo policlonal e monoclonal de carneiro anti-insulina marcado com fosfatase alcalina, a mistura é separada da esfera revestida pelo movimento de rotação do tubo de reacção que atinge grandes velocidades sobre o eixo vertical (IMMULITE, 2003 (a)). O fluido é transferido para uma câmara de lavagem, que constitui parte integrante da estação de lavagem das esferas revestidas/tubos. Num intervalo de segundos ocorrem quatro lavagens discretas que permitem o processamento sequencial dos tubos de reacção em tempo uniforme. A esfera revestida é desprovida de qualquer camada não ligada (IMMULITE, 2003 (a)).

Na segunda etapa da técnica, a camada ligada é, então, quantificada utilizando um substrato de dioxetano para produzir luz. A luz é emitida quando a fosfatase alcalina ligada à esfera revestida reage com o substrato quimioluminescente. A quantidade de luz emitida é proporcional à concentração de insulina presente na amostra, uma vez que quanto maior for a concentração de insulina, maior será também a concentração de anticorpo marcado

ligado e conseqüentemente maior será a actividade da enzima sobre o substrato. A emissão de luz é detectada pelo tubo fotomultiplicador e os resultados são calculados para cada amostra a partir de uma curva padrão (IMMULITE, 2003 (a)).

### **II.3.9.3 Valores de Referência**

Em indivíduos saudáveis, os valores de insulina devem ser inferiores ou iguais a 29,1  $\mu\text{U/mL}$ .

### **II.3.9.4. Sensibilidade Analítica**

O limite de detecção é de 2,0  $\mu\text{U/mL}$  (IMMULITE, 2003 (a)).

### **II.3.10. Doseamento de Péptido C**

A determinação quantitativa de péptido C foi efectuada por método imunométrico quimioluminescente no equipamento IMMULITE 2000, de acordo com o manual operativo deste.

#### **II.3.10.1. Reagentes**

Dilúente de amostra para péptido C, água destilada, esferas revestidas com anticorpo policlonal de coelho anti-péptido-C, péptido-C tamponizado conjugado com fosfatase alcalina (de intestino de vitela), solução de lavagem, substrato quimioluminescente (IMMULITE, 2003 (b)).

#### **II.3.10.2. Princípio**

O Péptido C IMMULITE 2000 é um imunoensaio competitivo de fase sólida, que utiliza anticorpos anti-péptido C marcados com enzimas, (IMMULITE, 2003 (b)). O

princípio é semelhante ao que foi descrito para a insulina, divergindo no facto de se tratar de um método competitivo.

O sistema IMMULITE 2000 utiliza esferas de poliestireno revestidas com uma camada de anticorpo monoclonal de rato anti-péptido C como fase sólida. Numa primeira etapa, a esfera revestida é dispensada num tubo de reacção especialmente concebido para o efeito, que serve como recipiente para os processos de incubação, lavagem e desenvolvimento do sinal. Após a amostra ser incubada com um reagente contendo péptido C conjugado com fosfatase alcalina (antigénio marcado com a enzima), a mistura é separada da esfera revestida pelo movimento de rotação do tubo de reacção que atinge grandes velocidades sobre o eixo vertical. O fluido é transferido para uma câmara de lavagem, que constitui parte integrante da estação de lavagem das esferas revestidas/tubos. Num intervalo de segundos ocorrem quatro lavagens discretas que permitem o processamento sequencial dos tubos de reacção em tempo uniforme (IMMULITE, 2003 (b)). A esfera revestida é desprovida de qualquer substância não ligada. Durante o tempo de incubação ocorre uma competição entre o péptido C presente na amostra e o péptido C marcado com a enzima para se ligarem ao anticorpo anti-péptido-C fixo na fase sólida, portanto quanto maior a concentração de péptido-C presente na amostra, menor será a quantidade de péptido C marcado (antigénio) que se vai ligar e conseqüentemente, menor a actividade da enzima sobre o substrato (IMMULITE, 2003 (b)).

Na segunda etapa, a camada ligada é, então, quantificada utilizando um substrato de dioxetano para produzir luz. A luz é emitida quando o substrato de quimioluminescência reage com a fosfatase alcalina ligada à esfera revestida. A quantidade de luz emitida é inversamente proporcional à concentração de péptido C presente na amostra. A emissão de luz é detectada pelo tubo fotomultiplicador e os resultados são calculados para cada amostra a partir de uma curva padrão (IMMULITE, 2003 (b)).

### **II.3.10.3. Valores de Referência**

Os valores normais esperados vão de 1,1 a 5,0 ng/mL.

### **II.3.10.4. Sensibilidade Analítica**

O limite de detecção deste método é de 0,3 ng/mL (IMMULITE, 2003 (b)).

### **II.3.11. Doseamento de Hemoglobina Glicada**

A determinação da percentagem de hemoglobina glicada A1c (HbA1c), foi efectuada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), de troca iónica em fase reversa, sendo usado o cromatógrafo, ADAMStm A1c HA-8160.

#### **II.3.11.1. Reagentes**

Para esta determinação foram utilizadas as seguintes soluções eluentes 60A, 60B, 60C e 60D, (apresentando na sua composição tampão Tris pH 8 fosfato de sódio) e ainda solução de lavagem 60H-VP/TP do cromatógrafo (Menarini Diagnostics, 2001).

#### **II.3.11.2. Princípio**

A coluna cromatográfica constituída por um polímero de éster de metacrilato tem na sua superfície grupos hidrófobos e grupos de troca iónica, que permite através de interacções hidrófobas e electrostáticas a separação de cada fracção de hemoglobina. Numa primeira etapa a amostra é diluída no próprio equipamento e transferida para a coluna cromatográfica. A passagem dos eluentes vai alterar as interacções electrostáticas entre as fracções da hemoglobina e a matriz da coluna, e desencadear a separação da HbF, HbA1c, HbA0 e Hb A2; sendo estas depois analisadas a 415nm, por colorímetro acoplado a um

microprocessador. Os resultados apresentam os gráficos com as diferentes fracções identificadas e respectivas percentagens (Menarini, 2001).

### **II.3.11.3. Valores de Referência**

Os valores normais de hemoglobina glicada vão de 3.9 a 6.2 %.

## **II.4. Calibração Analítica**

A calibração analítica consiste no conjunto de acções que estabelecem em condições especificadas, a relação entre os valores obtidos pelos padrões químicos e os seus valores verdadeiros. A sua utilização revela-se fundamental para a determinação do erro, pois em metrologia o erro pode ser definido como a diferença entre o valor medido e o valor verdadeiro. Desta forma, a calibração integra o conjunto de acções desenvolvidas para cumprir os requisitos de qualidade dos parâmetros bioquímicos determinados.

Para a calibração da glicose, colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos e frutossamina foi utilizado um calibrador multiparimétrico da ITC Diagnostics, por apresentar uma boa relação custo/qualidade e a sua utilização revelar-se prática. Para a calibração da Hb1c, insulina e péptido C, os seus métodos apresentam calibradores específicos.

## **II.5. Controlo de Qualidade**

O controlo de qualidade é essencial para garantir um resultado de qualidade. Trata-se do conjunto de acções desenvolvidas diariamente para controlar a ocorrência de erros nos ensaios realizados, de forma a cumprir os requisitos da qualidade definidos pelo serviço de Patologia Clínica.

Todas as técnicas e determinações realizadas neste trabalho, foram sujeitas, não só, a um rigoroso controlo de qualidade interno, sendo testados diariamente, dois níveis de controlo de cada parâmetro a analisar e de acordo com as metodologias utilizadas, como já foi referido, como também, é efectuado um controlo de qualidade externo, ao participar-se em ensaios interlaboratoriais (EIL), em que as secções envolvidas aderem a um programa de Avaliação Externa do Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge (INSA). Como tal, são enviadas amostras por parte da entidade organizadora, com regularidade, as quais são trabalhadas exactamente como as amostras, posteriormente os seus resultados são enviados ao INSA, onde são tratados estatisticamente. Ao fim de algum tempo, a secção recebe a informação acerca do seu desempenho, bem como, dos outros laboratórios participantes. Caso o resultado do seu desempenho não seja satisfatório, há que averiguar com alguma urgência, a causa de tal sucedido, começando por analisar o método e o equipamento utilizados, bem como, a possibilidade de troca de amostra ou de transcrição de resultado, por parte do técnico. Podemos referir, que o objectivo da secção ao participar nos ensaios interlaboratoriais, é precisamente, obter alguma garantia da qualidade dos seus resultados, assim como, melhorar o seu nível de desempenho.

## **II.6. Condições de Armazenamento dos Reagentes Utilizados para a Determinação dos Diferentes Parâmetros Bioquímicos**

De um modo geral, as embalagens dos reagentes são conservadas entre 2 a 8° C, devendo ser evitado o contacto com as paredes do frigorífico, o que permite a estabilidade dos mesmos até à data de validade indicada na etiqueta da embalagem, se forem conservados nas condições exigidas.

## **II.7. Precauções de Utilização**

Estes reagentes contêm componentes de origem animal, logo é aconselhável manipulá-los com as precauções de utilização relativas aos produtos potencialmente infecciosos (não ingerir, nem inalar, evitar o contacto com a pele, não pipetar com a boca, manipular com luvas). Também devem ser respeitadas as precauções normais para manipulação de produtos químicos.

Deve-se verificar sempre se os reagentes não estão danificados antes da sua utilização e não usá-los após a data de validade indicada na etiqueta da embalagem. Refere-se ainda, que nos reagentes da técnica de quimioluminescência, deve evitar-se a exposição do substrato quimioluminescente à acção directa da luz.

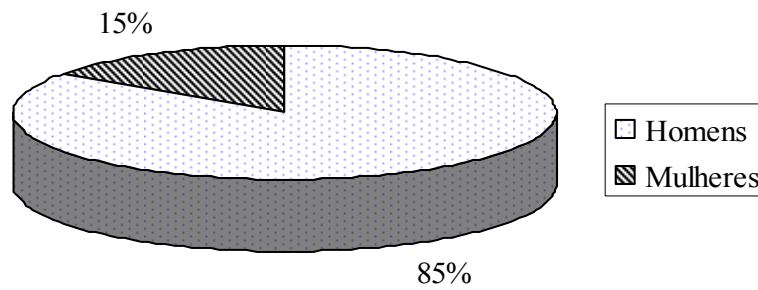
## **II.8. Tratamento Estatístico**

Foi realizada uma análise retrospectiva dos dados obtidos pelo questionário, bem como, dos valores das determinações dos parâmetros bioquímicos estudados. Foram analisados através dos parâmetros estatísticos, média e desvio padrão, no programa Microsoft<sup>®</sup> Excel. A análise da correlação entre os diferentes parâmetros bioquímicos, com base no coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ), foi também efectuada neste programa.

### III. Resultados e Discussão

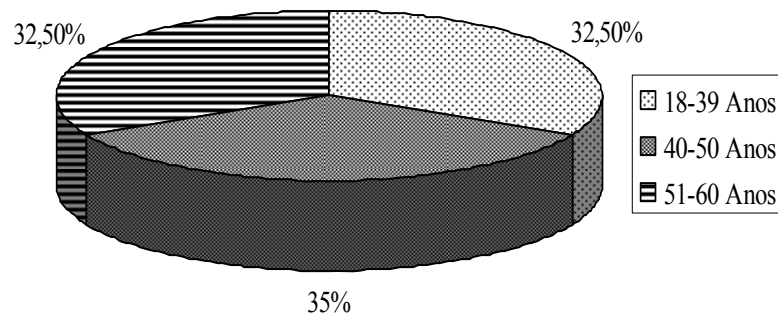
#### III.1. Caracterização dos Indivíduos (Dadores de Sangue) que Participaram no Estudo Segundo o Sexo e a Idade

Dos 100 dadores benévolos de sangue analisados, 85% dos indivíduos são pertencentes ao sexo masculino e apenas 15% são do sexo feminino (Figura III.1.). Esta desigualdade prende-se com o facto de haver mais homens do que mulheres a dirigirem-se ao Serviço de Imuno-Hemoterapia para doar sangue. De facto, no registo existente neste serviço, a proporção entre homens (75,2%) e mulheres (24,8%), é comparável.



**Figura III.1.** Distribuição dos dadores de sangue participantes no estudo segundo o sexo (n=100). Foram estudados 85 indivíduos do sexo masculino e 15 sexo feminino.

Os indivíduos foram divididos segundo a idade, para tal consideraram-se três faixas etárias diferentes, 32,5% apresentaram idades inferiores a 40 anos, mais propriamente entre 18 e 39 anos, uma vez, que os dadores de sangue têm de ter idade superior a 18 anos; 35% apresentaram idades compreendidas entre 40 e 50 anos e 32,5% têm idades compreendidas entre 51 e 60 anos (Figura III.2.). Estes valores encontram-se igualmente entre o registo actual de dadores.

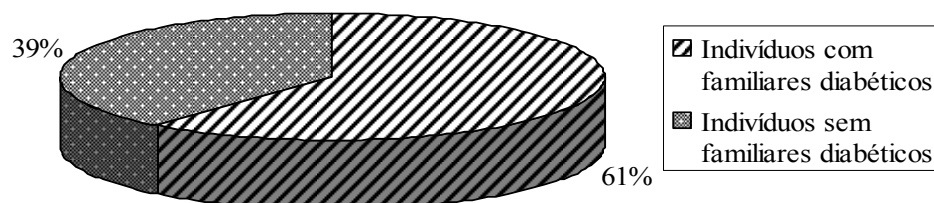


**Figura III.2.** Distribuição dos indivíduos segundo a idade, sendo consideradas três faixas etárias. Foram estudados 36 indivíduos com idade inferior a 40 anos, 36 com idades entre 40 e 50 anos e 28 indivíduos com idades entre 51 e 60 anos.

### III.2. Caracterização dos Indivíduos Quanto à Existência de Familiares

#### Directos com Diabetes

Considerou-se pertinente apurar, junto dos indivíduos participantes no estudo, a existência de familiares directos (pai, mãe, irmãos), que sofram de diabetes, para uma possível identificação da população em risco. Verificou-se de acordo com o questionário realizado, que 61% da totalidade dos indivíduos, apresentavam de facto, um ou mais familiares com diabetes e apenas 39% não apresentavam qualquer familiar diabético (Figura III.3.).



**Figura III.3.** Comparação da percentagem de indivíduos que apresenta familiares com diabetes mellitus. Foram analisados 61 indivíduos com familiares diabéticos e 39 indivíduos sem qualquer familiar directo com diabetes (n=100).

A diabetes mellitus é uma doença complexa com uma componente hereditária significativa (Calado, 2003). O facto de ser tão prevalente revela que estamos perante uma entidade que reflecte a interacção de vários factores, pois sendo o Homem fruto da interacção entre o seu património genético e o ambiente, é fácil concluir que determinados genes se tornaram mais prevalentes (Cardoso, 2006). Esta susceptibilidade hereditária aplica-se não só à diabetes como também a algumas das suas complicações. O termo complexo traduz a existência de múltiplos genes que ao interagirem entre si e, simultaneamente com o meio ambiente, levam ao aparecimento de doença.

Segundo alguns trabalhos de epidemiologia molecular, referidos por Calado (*Diabetes Viver em Equilíbrio*, 2003 nº 25), infelizmente, na base de todas as doenças complexas existe subjacente o conceito de epistasia, que traduz a interacção necessária entre um incontável número de genes entre si e, posteriormente, com o meio ambiente, a fim de se reproduzir um determinado fenótipo (ou doença). Isso implica que a contribuição isolada de cada polimorfismo, por si só, é suficientemente diminuta para não ser detectada por estudos de associação, mesmo utilizando grupos populacionais extensos (Calado, 2003).

No entanto, outro tipo de trabalhos, tendo por base, uma abordagem de “genoma inteiro”, difere da anterior por não pressupor qualquer gene candidato e não ser baseado na análise de indivíduos isolados, mas antes em famílias com mais de um caso de doença (família “multiplex”) (Calado, 2003). Por esta abordagem o que se procura identificar são regiões do genoma em desequilíbrio de ligação (linkage) com um determinado fenótipo (uma doença, a diabetes ou uma sua complicação, a nefropatia diabética). Recentemente foi identificada uma região de susceptibilidade para a nefropatia na diabetes mellitus tipo 2 (Calado, 2003).

Por outro lado, segundo um estudo efectuado, em que foram comparadas as taxas de prevalência da diabetes entre os chineses vivendo no seu país, 1,6% a 3,6%, com a

prevalência observada em chineses radicados, por exemplo nas ilhas Maurícias, com taxas variando entre os 10% e os 16% (Graça, 2000). Estes números indicam claramente terem o meio ambiente e o estilo de vida uma influência decisiva na eclosão da diabetes tipo 2 (Graça, 2000). O que não significa a não existência de outros factores, nomeadamente os de natureza genética, implicados na sua patogenia (Graça, 2000). A predisposição genética é, aliás, muito mais importante neste tipo de diabetes do que na diabetes tipo 1 (Graça, 2000).

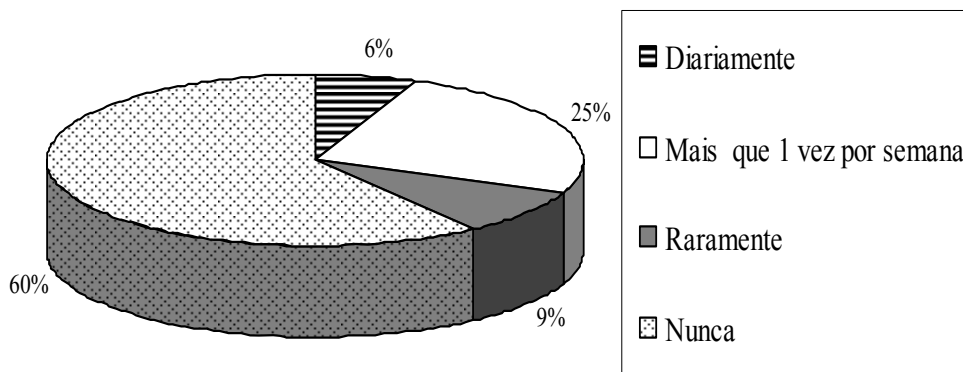
Perante a percentagem tão elevada de indivíduos com familiares diabéticos, encontrada no presente estudo, caminha-se largamente, com certeza, para o aumento do número de pessoas afectadas por esta doença, sendo estes, provavelmente, potenciais diabéticos, uma vez que a hereditariedade constitui um forte componente no desenvolvimento da diabetes. Para que tal não aconteça, será necessário apostar, no controlo dos factores de risco modificáveis, não só, na mudança radical dos seus hábitos alimentares, como também, na prática do exercício físico diário.

### **III.3. Factores de Risco nos Dadores de Sangue Estudados**

A ausência de uma actividade física regular ou sedentarismo é, em conjugação com uma alimentação errada, um dos factores predisponentes para a obesidade e para uma série de doenças características das sociedades industrializadas, conhecidas sob a designação de doenças crónicas não transmissíveis e nas quais se incluem a doença cardiovascular e diabetes tipo 2 (Caldeira e Duarte, 2002).

Procedeu-se ao estudo da percentagem de dadores participantes neste trabalho, que pratica exercício físico com regularidade, verifica-se que apenas 6% dos indivíduos praticam exercício físico todos os dias, 25% praticam mais que uma vez por semana, 9% raramente praticam e 60% nunca praticam exercício físico. Observa-se que uma percentagem significativa, 69% da totalidade dos indivíduos (Figura III.4.), não tem por

hábito praticar exercício físico, o que pode prender-se com o facto, de que as pessoas em geral, ainda não estão muito conscientes ou elucidadas, do benefício desta prática no metabolismo da glicose, bem como no metabolismo dos lípidos; ou então devido ao ritmo de vida actual, não haver disponibilidade de tempo.



**Figura III.4.** Comparação da percentagem de indivíduos que pratica exercício físico com regularidade. Foram questionados 100 indivíduos, dos quais 60 nunca praticam exercício, 9 raramente praticam, 25 praticam mais que uma vez por semana e apenas 6 indivíduos praticam exercício físico todos os dias.

Inúmeros estudos defendem que o exercício físico é um factor extrínseco positivo contra o desenvolvimento de anomalias no metabolismo da glicose e dos lípidos. A sua prática regular apresenta inúmeras vantagens para os diabéticos e não diabéticos, não só a nível de ponderal, ajudando na perda de peso e no ganho de massa muscular, mas também a nível metabólico e na prevenção das doenças cardiovasculares. Segundo Correia (2002), só fazendo uma alimentação equilibrada e exercício físico pelo menos 3 vezes por semana, em sessões no mínimo de 30 minutos, sem contar com o aquecimento e o relaxamento, se poderá ter um efeito benéfico sobre o risco de diabetes, sobre a hipertensão arterial e sobre os níveis dos lípidos. Pois, o risco de aparecer uma diabetes em idade adulta será menor quanto melhor for a actividade física, pois o seu efeito protector contra a diabetes é muito determinante, em particular nas pessoas que apresentam risco elevado, como os obesos, os

hipertensos e os aparentados com diabéticos. Santos (2003), defende que exercícios de resistência de baixa intensidade praticados regularmente, se conduzirem à perda de peso, melhoram a sensibilidade à insulina com conseqüente benefício sobre o perfil lipídico. Assim, o exercício físico associado à perda de peso promove benefícios sobre o perfil metabólico, reduzindo o risco de doença arterial coronária. Também Guerra e seus colaboradores (2006) estudaram a importância da prática da actividade física no tratamento da diabetes mellitus reconhecendo que o exercício físico é uma arma terapêutica fundamental para a optimização do controlo metabólico, tão importante quanto a terapêutica medicamentosa e/ou nutricional. Pois, a sua prática assídua contribui para a utilização da glicose pelo músculo, para um aumento da sensibilidade periférica à insulina e da tolerância à glicose, o que conduz inevitavelmente a uma melhoria do controlo metabólico. Por outro lado, permite a regularização e/ou manutenção do peso e mantém ou melhora a função cardíaca, prevenindo o aparecimento de complicações cardiovasculares, devido à diminuição do colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos e tensão arterial, quer devido ao aumento do colesterol HDL.

Um outro estudo (referido por Duarte, 2006), efectuado na Austrália que consistiu num rastreio nacional em adultos com mais de 25 anos, coordenado pelo Professor Zimmet, revelou que os adultos fisicamente inactivos e que apresentam alterações do metabolismo glicídico não diagnosticadas (anomalia da glicémia de jejum, diminuição da tolerância à glicose e diabetes desconhecida), manifestam uma mortalidade duas vezes superior, ao fim de cinco anos de seguimento (Duarte, 2006). Estes resultados reforçam a importância da promoção da actividade física em pessoas com alterações no metabolismo da glicose (Duarte, 2006).

Tendo sido sugerido, que o número de indivíduos com diabetes e doenças cardiovasculares aumenta de uma forma excessiva, sempre que se conjugam dois elementos

fundamentais, a redução da actividade física e o desequilíbrio alimentar em quantidade (a ingestão de alimentos excede de forma descomunal as necessidades de energia do organismo) e qualidade (ausência de alimentação variada, resultando em excesso de determinados nutrientes e deficiência de outros); e que estes conduzem à obesidade e hipertensão arterial, procedeu-se à determinação desta última com a finalidade de melhor caracterizar a população em estudo.

#### III.4. Avaliação da Tensão Arterial

Foi efectuada a avaliação da tensão arterial a todos os indivíduos participantes neste trabalho, a qual se apresentou dentro dos parâmetros considerados aceitáveis para se poder doar sangue, na medida em que é uma condição essencial. Pode referir-se que os valores se situaram até: 170 mm Hg de sistólica e 95 mm Hg de diastólica, se bem que valores de tensão arterial iguais ou superiores a 140/90 mm Hg já revelam hipertensão arterial (HTA).

**Tabela III.1.** Percentagem de indivíduos distribuídos segundo os valores de tensão arterial

Valores de tensão arterial (mm Hg)	Indivíduos (%)
<140/90 – Níveis normais	62
<160/95 – Níveis aceitáveis	31
≥160/95 – Níveis insatisfatórios	7

Observou-se que 62 indivíduos manifestaram valores de tensão arterial normais, 31 indivíduos apresentaram valores aceitáveis e 7 indivíduos apresentaram valores insatisfatórios, ou seja, uma percentagem elevada da população (38%) revelou hipertensão arterial (>140/90 mm Hg) (Tabela III.1). Ainda tem que se considerar que dadores com valores superiores a 170/95 mm Hg são adiados temporariamente, ou seja, já houve uma selecção, e que alguns podem encontrar-se a fazer medicação para a HTA, não tendo sido

esta situação averiguada. Por outro lado, também pode acontecer que determinados dadores possam apresentar alteração dos valores por nervosismo, em virtude de se encontrarem num hospital, por receio das agulhas, ou até mesmo por se impressionarem ao ver sangue, entre outros motivos. É importante referir que uma única medição da tensão arterial, não permite o diagnóstico de HTA, mas aponta para a necessidade de vigilância a curto prazo, principalmente nos indivíduos que apresentam outros factores de risco.

Em virtude da importância que a tensão arterial desempenha no desenvolvimento de outras patologias é imprescindível inculcar nos dadores de sangue, bem como, em todos os indivíduos saudáveis em geral, o seu controlo, sobretudo a partir da meia idade ou até antes, no caso da presença de obesidade ou de outros factores de risco.

Sendo a HTA comum na diabetes, uma vez que afecta 20 a 60% dos diabéticos, dependendo da idade, obesidade e etnia, é também um importante factor de risco para as doenças cardiovasculares e microvasculares, bem como para a retinopatia e nefropatia. (Associação Americana de Diabetes, 2002; Associação Americana de Diabetes, 2007).

Dados referentes a diversas amostras da população de diabéticos portugueses (tipo 1 e tipo 2) revelam uma prevalência de HTA (> 140/90 mm/Hg) sempre superior a 50% (Matos, 2002). Na diabetes tipo 2, existe uma relação estreita entre a hipertensão e a insulino-resistência, assim como obesidade e vários factores genéticos e ambientais (Matos, 2002)

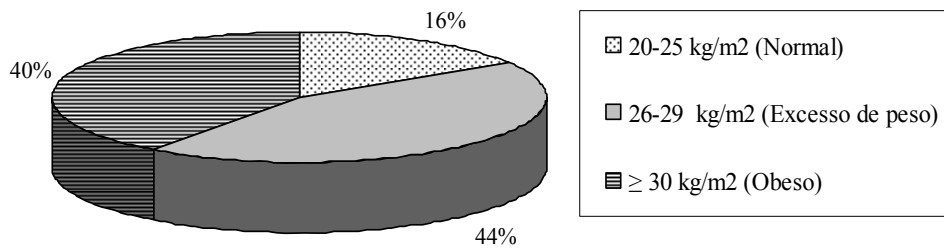
Um estudo efectuado no Brasil defende mesmo que a obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> é um importante factor de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial, e que a HTA e obesidade associada a dislipidémia e alterações do metabolismo da glicose são manifestações da síndrome metabólica, sendo a hiperinsulinémia secundária à resistência à insulina, um possível mecanismo fisiopatológico para explicar a presença de HTA. Por outro lado, dados epidemiológicos sugerem que os

indivíduos propensos a desenvolverem HTA, ou mesmo já hipertensos, ganham mais peso ao longo da vida, reforçando a ideia da associação fisiopatológica nas duas direcções (obesidade ↔ hipertensão) (Barreto e colaboradores, 2002).

Existe discussão se a hipertensão arterial sistémica terá relação com a resistência à insulina ou com a gravidade da obesidade. Alguns autores correlacionam a hipertensão arterial sistémica com a resistência à insulina (Jarrett e colaboradores., 1992; Haffner, 1993; Ferrannini e colaboradores, 1993), enquanto outros não demonstraram essa correlação e que a hipertensão arterial estaria mais relacionada à obesidade do que à resistência à insulina. Os dados obtidos num estudo, efectuado no Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina na Universidade de Brasília (Abdala e colaboradores, 2006), em doentes obesos, sugerem que a hipertensão arterial sistémica está mais relacionada com o índice de massa corporal (IMC) do que com o índice HOMA-IR (modelo de avaliação da homeostasia estimando a insulino-resistência) e os níveis de insulina.

O facto de que tanto os fenótipos intermediários (resistência à insulina) quanto as doenças clínicas associadas à síndrome metabólica (diabetes, hipertensão e obesidade) agregarem-se de maneira mais frequente e intensa a gémeos e famílias sugerindo, além de factores ambientais, um componente genético explicando a síndrome. Vários estudos genéticos vêm contribuindo na investigação do provável elo genético comum unificando a fisiopatogénese da síndrome metabólica e sugerindo que tanto a hipertensão arterial como a dislipidémia possam ser transmitidas, em associação (Barreto e colaboradores, 2002).

No presente estudo, foi determinado o IMC apenas a 25 indivíduos, dos quais 16% apresentaram um peso normal (IMC entre 20 e 25 kg/m<sup>2</sup>), 44% apresentaram excesso de peso (IMC entre 26 e 29 kg/m<sup>2</sup>) e 40% apresentaram obesidade (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>) (Figura III.5.).



**Figura III.5.** Distribuição dos indivíduos segundo o índice de massa corporal (IMC). Foram estudados 25 indivíduos, dos quais 4 apresentaram IMC normal (IMC 20-25 kg/m<sup>2</sup>), 11 apresentaram excesso de peso (IMC 26-29 kg/m<sup>2</sup>) e 10 apresentaram obesidade (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>).

Os dados obtidos são preocupantes, uma vez que grande parte dos indivíduos apresenta excesso de peso ou obesidade. Não existem dados comparativos em relação à população algarvia em geral, para se poder analisar se esta situação reflecte a realidade da região. No entanto, segundo um estudo referente aos factores preditivos da perda de peso após cirurgia bariática, efectuado no Hospital da Universidade Coimbra, foi referido que nos países europeus a prevalência de obesidade (definida como índice de massa corporal, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) na população adulta varia entre 20 e 50%, sendo esta percentagem ainda superior nos Estados Unidos da América, onde 63% dos homens e 55% das mulheres com idade superior a 25 anos, têm excesso de peso ou são obesos. Em Portugal, a Sociedade portuguesa para o Estudo da Obesidade, coordenou um estudo a nível nacional, publicado em 2006, que revelou que 38,6% da população (entre os 18 e os 64 anos) apresentava excesso de peso e 13,8% eram obesos (Guimarães e colaboradores, 2006). Comparativamente no presente estudo, a prevalência de excesso de peso na população estudada foi ligeiramente superior, e relativamente à obesidade verificou-se maior prevalência. A obesidade tem aumentado de forma drástica nas últimas décadas, sendo

actualmente um dos maiores problemas nas sociedades ocidentais, uma vez que está associada ao aumento da morbilidade (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, entre outras) e da mortalidade global e cardiovascular, acarretando custos elevadíssimos, não só a nível pessoal como também para a economia nacional.

### **III.5. Parâmetros Bioquímicos Associados à Diabetes**

A partir dos resultados obtidos para cada parâmetro bioquímico associado ao metabolismo da glicose, foram determinados a média total (tendo em conta homens e mulheres) e o desvio padrão (DP) (Tabela III.2.) Verifica-se que a média dos resultados obtidos para a glicose é de 96 mg/dL, com um desvio padrão de 16 mg/dL, sendo os valores de referência para a mulher de 74 a 106 mg/dL e para o homem de 76 a 110 mg/dL. A média dos valores da frutossamina é de 308 mmol/L com um desvio padrão de 41 mmol/L, sendo considerado como normal, em indivíduos não diabéticos, todos os valores inferiores ou iguais a 285 mmol/L. Para a hemoglobina glicada a média é de 4,4% com um desvio padrão de 0,6%, sendo os valores de referência de 3,9 a 6,2%.

Para a insulina, a média obtida é de 9,2  $\mu$ U/mL com um desvio padrão de 8,8  $\mu$ U/mL e são considerados normais, todos os valores inferiores a 29,1  $\mu$ U/mL. Quanto ao valor de péptido C, a média dos resultados é de 2,6 ng/dL com um desvio padrão de 1,4 ng/dL, todos os valores que não estão compreendidos entre 1,1 a 5,0 ng/dL, são considerados alterados.

A média dos resultados do colesterol total é de 215 com um desvio padrão de 35 mg/dL, sendo considerado como desejável valores inferiores a 190 mg/dL e aumentado valores iguais ou superiores a 240 mg/dL (Tabela III.1.). Para o colesterol HDL, a média obtida é 54 mg/dL com um desvio padrão de 11 mg/dL, sendo os valores de referência para o homem de 35,2 a 79,5 mg/dL e para a mulher de 42,0 a 88,0 mg/dL. A média dos resultados do colesterol LDL é de 131 mg/dL com um desvio padrão de 31 mg/dL,

apresentando diagnóstico favorável os valores inferiores a 130 mg/dL, risco moderado os valores compreendidos entre 130,0 a 159,0 mg/dL e alto risco valores iguais ou superiores a 160 mg/dL. Para os triglicéridos, a média obtida é 150 mg/dL com um desvio padrão de 103 mg/dL, sendo os valores de referência para o homem de 43,8 a 183,8 mg/dL e para a mulher de 35 a 131 mg/dL.

**Tabela III.2.** Média e desvio padrão, relativos aos parâmetros bioquímicos glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, frutossamina, insulina, péptido C e hemoglobina glicada, dos dadores (n=100).

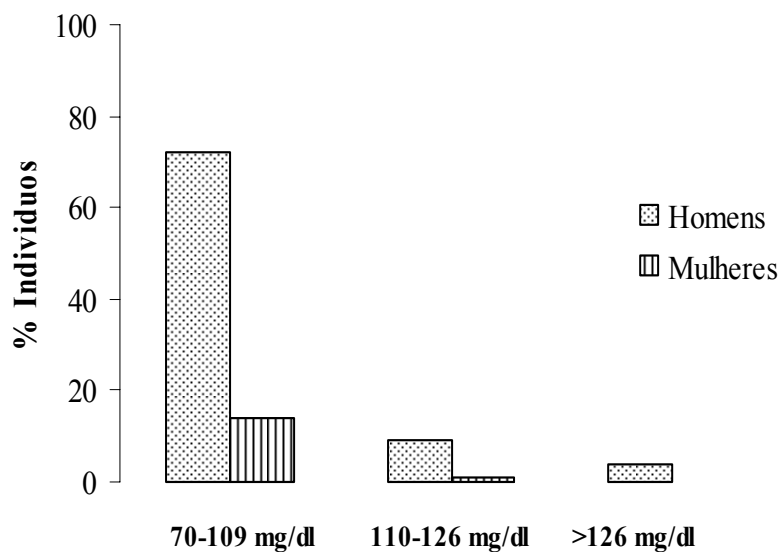
<b>Parâmetros Bioquímicos</b>	<b>Média ± Desvio Padrão</b>
[Glicose] mg/dL	96 ±16
[Colesterol Total] mg/dL	215±35
[Colesterol HDL] mg/dL	54±11
[Colesterol LDL] mg/dL	131±31
[Triglicéridos] mg/dL	150±103
[Frutossamina] mmol/L	308±41
[Insulina] µU/ml	9,2±8,8
[Péptido-C] ng/ml	2,6±1,4
% Hemoglobina Glicada	4,4±0,6

Comparativamente a outro estudo efectuado por Vaz e colaboradores (2006), em 35 indivíduos diabéticos (com idades entre 18-80 anos), foi revelado que estes apresentaram uma média de colesterol total de 190 + 32 mg/dL, de colesterol LDL 111 + 31 mg/dL, de triglicéridos de 175 + 144 mg/dL. Verifica-se que as médias dos parâmetros de colesterol total e colesterol LDL, no estudo referido são mais baixas do que na presente população, o

que não faz grande sentido, mas que pode ser justificado pelo facto de se tratar de indivíduos que são acompanhados na consulta.

### III.6. Percentagem de Indivíduos do Sexo Masculino e Feminino, Segundo os Níveis de Glicémia em Jejum

Observou-se que 72% dos homens e 14% das mulheres, portanto um total de 86% da população estudada, apresentam valores de glicémia em jejum compreendidos entre 70 e 109 mg/dL, ou seja, valores normais segundo os critérios de diagnóstico; 9% dos homens e 1% das mulheres apresentaram glicémias entre 110 e 126 mg/dL, ou seja 10% da população, apresenta alterações da glicémia de jejum, ou seja, anomalias da homeostase da glicose, recentemente designada hiperglicémia intermédia (OMS, IDF), comportando factores de risco para uma futura diabetes e doença cardiovascular; e ainda 4% dos homens apresenta valores de glicémia em jejum, superiores a 126 mg/dL (Figura III.6.). Este último grupo de indivíduos apresenta risco de vir a sofrer doença micro e macrovascular, característica da diabetes.



**Figura III.6.** Comparação da percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino, segundo os níveis de glicose (mg/dL) em jejum, distribuídos por três intervalos clínicos.

Deste modo, 14% dos dadores de sangue estudados apresentam níveis de glicémia plasmática de jejum elevados. É de realçar que no presente estudo foi usado como limiar diagnóstico de alteração da glicémia de jejum o valor de 110 mg/dL recomendado pela OMS e não o valor de 100 mg/dL proposto pela ADA, o que desencadearia o aumento do número de indivíduos com alterações da glicémia de jejum.

É também importante referir, que o diagnóstico nunca é feito apenas, com base numa determinação, sendo necessária a sua repetição num dia diferente para confirmar o diagnóstico; e que além deste critério de diagnóstico (glicémia em jejum) existem outros dois tais como: uma glicémia ao acaso (a qualquer hora do dia sem se levar em linha de conta a hora da última refeição), igual ou superior a 200 mg/dL, acompanhada dos sintomas clássicos (poliúria, polidipsia e perda de peso). Um outro critério de diagnóstico é a prova de tolerância à glicose oral (PTGO), não se tendo procedido ao seu doseamento. No entanto, deve ser efectuada a sua determinação nos indivíduos que apresentam alterações da glicémia de jejum (valores entre 110 e 125 mg/dL) para melhor definir o risco de diabetes (Associação Americana de Diabetes, 2002; Direcção Geral de Saúde, 2002; Associação Americana de Diabetes, 2007). A OMS recomenda mesmo a utilização da PTGO pelas seguintes razões: a glicémia plasmática de jejum falha o diagnóstico de cerca de 30% dos casos de diabetes ainda não diagnosticada, a PTGO é a única forma de identificar pessoas com DTG e é frequentemente necessária para confirmar ou excluir anomalia da tolerância à glicose em indivíduos assintomáticos.

Recentemente, foi efectuada um estudo no hospital de S, João do Porto (Rodrigues e colaboradores, 2006) cujo objectivo foi avaliar a prevalência da diabetes mellitus e outras alterações do metabolismo glicídico em doentes com síndrome coronário agudo (289 doentes, dos quais 94 doentes apresentava diagnóstico de diabetes mellitus e 195 apresentava diagnóstico desconhecido. Nos doentes sem diagnóstico prévio de diabetes e

com glicémia de jejum  $< 126$  mg/dL, efectuou-se a PTGO (após ingestão de 75 g de glicose oral), como meio de diagnóstico. Sendo que, o metabolismo de glicose foi classificado como normal se a PTGO aos 0 minutos  $< 100$  mg/dL e ao fim de 2 horas  $< 140$  mg/dL, anomalia da glicémia de jejum, se os valores de glicémia aos 0 minutos se situam entre 100 e 125 mg/dL e ao fim de 2 horas  $< 140$  mg/dL, diminuição da tolerância à glicose, se os valores de glicémia aos 0 minutos são inferiores a 126 mg/dL e ao fim de 2 horas se situam entre 140 e 199 mg/dL, diabetes mellitus, se ao fim das 2 horas os níveis de glicémia são  $> 200$  mg/dL. Deste modo, a realização da PTGO permitiu identificar 112 novos casos de diabetes e alteração da tolerância à glicose, em 195 indivíduos com síndrome coronário agudo cujo diagnóstico de diabetes mellitus era desconhecido. Sabendo-se que o risco cardiovascular destes aumenta com as alterações da glicose, conclui-se que é importante implementar estratégias que visem a detecção precoce de alterações glicídicas em doentes com doença coronária aterosclerótica.

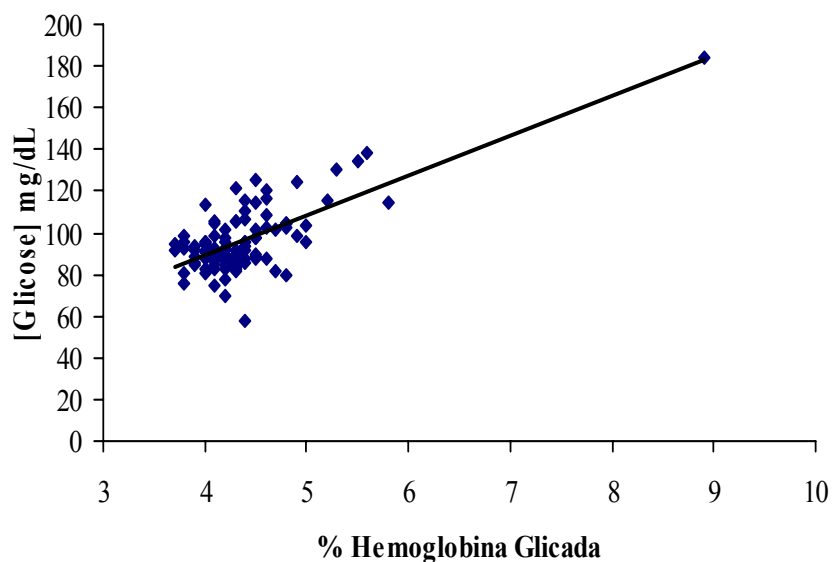
Um outro estudo no mesmo hospital (Neves e colaboradores, 2006), pretendeu averiguar a importância da PTGO na avaliação de pré-diabetes em 120 doentes (73% do sexo feminino e 27% do sexo masculino) com patologia tiroideia (bócio multinodular, tiroidite autoimune e hipotiroidismo), sendo determinadas a glicose e a insulina em jejum e às duas horas na PTGO. Verificou-se que o hipotiroidismo parece estar associado a hiperinsulinismo na PTGO, representando um factor de risco para desenvolver diabetes.

Fazendo uma revisão da literatura existente, pode observar-se que inúmeros estudos recorrem à PTGO para diagnosticar a pré-diabetes, em vez de utilizar a glicémia de jejum. No presente estudo, teria sido interessante proceder à determinação da PTGO nestes indivíduos, para ver se os resultados obtidos eram concordantes. O que não foi viável dado que se tratava de dadores de sangue que a seguir iriam efectuar a sua dádiva.

Em Portugal a prevalência da diabetes tem vindo a aumentar, diversos estudos revelam números muito preocupantes. O estudo Saúde Centro, que englobou 24000 adultos de ambos os sexos, pertencentes aos seis distritos da região centro do país, veio comprovar a elevada prevalência da diabetes (10%) em Portugal. Um outro estudo realizado em 20005 utentes do S.N.S. com idades compreendidas entre os 55 e os 84 anos, revelou que a prevalência atinge os 30% agravando-se com a idade (Cardoso, 2006). Perante esta realidade, há que actuar no sentido de prevenir e/ou minimizar as complicações da doença, o só pode ser conseguido através da avaliação do controlo glicémico, utilizando-se para tal a determinação da hemoglobina glicada A1c.

### III.7. Relação entre Hemoglobina Glicada e Glicémia

A hemoglobina A1c foi determinada a todos os dadores participantes neste estudo, com a finalidade de se estabelecer a sua relação com a concentração de glicose no sangue (Figura III.7.).

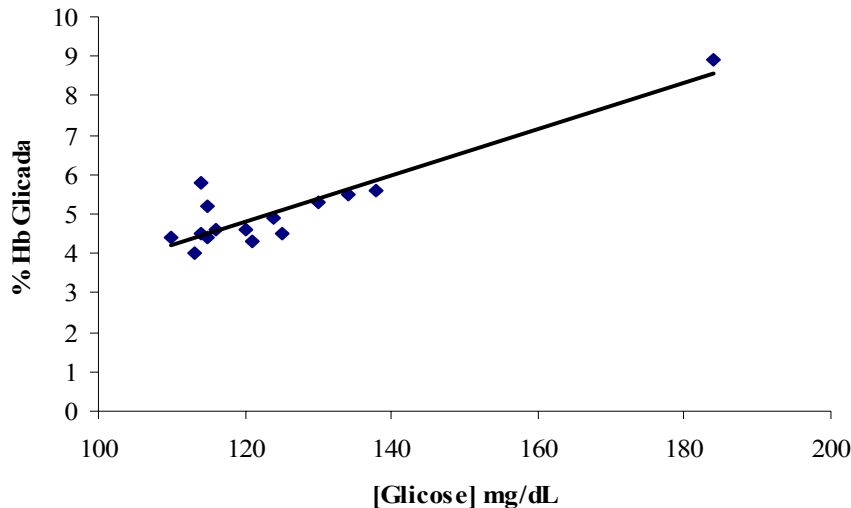


**Figura III.7.** Relação entre a concentração de glicose (mg/dL) em jejum e a percentagem de hemoglobina A1c (%), em jejum,  $r=0,72$  ( $n=100$ ).

Verifica-se uma correlação de 0,72 entre a hemoglobina glicada e os níveis de glicose, em jejum, determinada na totalidade da população (Figura III.7.), o que demonstra a relação existente entre estes parâmetros.

Também se correlacionou a glicémia com a hemoglobina A1c, apenas nos indivíduos que apresentaram níveis de glicémia iguais ou superiores a 110 mg/dL, verificando-se uma correlação superior ( $r=0,91$ ) (Figura III.8.).

Os resultados encontrados nestes indivíduos são concordantes com outros estudos, um efectuado numa população de diabéticos residentes na região do barlavento algarvio ( $n = 696$ ), em que a correlação encontrada foi exactamente a mesma ( $r=0,91$ ) (Pereira, 2003); e outro efectuado em doentes ( $n=34$ ) da Consulta Externa de Diabetologia, do Serviço de Cardiologia e de Medicina Interna, do Hospital Distrital de Faro, em que a correlação encontrada foi  $r=0,90$  (Fernandes, 2005).



**Figura III.8.** Relação entre a concentração de glicose (mg/dL) e a percentagem de hemoglobina glicada A1c (%), em jejum, ( $r=0,91$ ), nos 14 indivíduos com hiperglicémia.

A quantificação da fracção A1c da hemoglobina glicada é o método de eleição na monitorização do controlo da glicémia, uma vez que reflecte os valores médios de glicose

nos 2 a 3 meses anteriores numa única medição, que pode ser efectuada em qualquer altura do dia e não implica jejum, pelo que deve ser realizada rotineiramente nos doentes com diabetes.

Também já se questionou a hipótese de a hemoglobina glicada poder ser utilizada para avaliar a tolerância à glicose em indivíduos sem diabetes. No entanto, não deve ser utilizada para o diagnóstico adequado da pré-diabetes ou diabetes (Campos, 2004; Associação Americana de Diabetes, 2007; Rodrigues e Sousa, 2007), uma vez que o método para a sua quantificação ainda não se encontra totalmente normalizado. Neste sentido, têm sido desenvolvidos vários estudos no sentido de padronizar e otimizar os procedimentos. Por outro lado, são vários os factores que podem interferir na sua concentração, nomeadamente patologias que alterem a vida média do eritrócito e consequentemente da hemoglobina. Referem-se as anemias hemolíticas, que reduzem a vida média do eritrócito, as anemias ferropénicas pela presença de elevado número de eritrócitos “velhos” em circulação e as hemoglobinopatias (variantes de hemoglobina). Neste sentido, foi inclusivamente demonstrada (Chandalia e Krishnaswamy, 2002) a diminuição da hemoglobina glicada num grupo de doentes com anemia hemolítica, sendo determinada a meia vida da série eritrocitária no sangue total depois de infusão de crómio nos eritrócitos. Verificando-se uma correlação positiva ( $r=0,69$ ) entre a hemoglobina glicada e a meia vida eritrocitária.

É de realçar que as próprias diferenças interindividuais na velocidade de glicosilação da hemoglobina constituem um factor importante na sua concentração (Campos, 2004).

Pelo facto de existirem vários métodos de determinação para hemoglobina A1c, o que implica uma grande variabilidade de resultados (de 4,0 a 8,1% na mesma amostra de sangue), a IDF (Federação Internacional de Diabetes), a ADA (Associação Americana de Diabetes) e a EASD (Associação Europeia de estudo da Diabetes) referem a necessidade

de padronização internacional dos valores de hemoglobina glicada a partir de uma metodologia laboratorial de medição e calibração rigorosa e menos sujeitas a variações nos valores de referência. Pelo que existe o desejo de adaptar uma nova metodologia de doseamento, mas introduzindo uma nova nomenclatura mais compreensível para os doentes e de modo a não causar confusões e erros graves na interpretação dos resultados. Essa designação será Média da Glicémia ou Glicémia Média, a divulgação dos resultados de um estudo multinacional pretende estabelecer uma correlação entre a Média da Glicémia e os novos valores de hemoglobina A1c determinados pelo método da IFCC (Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial) (Duarte, 2006). O novo método do IFCC, apresenta uma maior especificidade, pelo que os valores obtidos de hemoglobina A1c são inferiores aos obtidos pela técnica anteriormente usada, HPLC-DCCT (Grupo de Investigação de Controlo e Complicações da Diabetes) (Guimarães, 2006). Este novo método é agora o de referência, mas para se evitar discrepâncias entre os diferentes laboratórios, foi recomendado a nível nacional e mundial, que os valores obtidos com o novo método de referência, deverão ser convertidos na escala DCCT, dado que existe uma fórmula de cálculo matemático (Guimarães, 2006).

Uma outra consideração importante é o facto de diversos estudos referirem que controlo glicémico da diabetes assume uma importância extrema na minimização e/ou progressão das complicações da doença, tendo sido relacionado de forma directa o valor de hemoglobina A1c com o risco de desenvolvimento das complicações crónicas associadas à diabetes. Segundo dados obtidos pelo DCCT, em 1993, refere que a quantificação da hemoglobina A1c pode prever a progressão da retinopatia quatro anos após a redução de 10% na concentração da mesma, e está associada à redução de 45% no risco de retinopatia (Campos, 2004). Deste modo, a determinação da hemoglobina A1c permite não só avaliar o controlo glicémico como também quantificar o risco de complicações. Pois, a diminuição

de hemoglobina A1c tem sido associada à diminuição das complicações microvasculares e neuropatias da diabetes e à possibilidade de doença macrovascular (Associação Americana de Diabetes, 2007).

Sousa e colaboradores (2006) referem que o UKPDS (Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido) comprovou que a optimização do controlo glicémico permite uma redução de 12% no aparecimento das complicações relacionadas com a diabetes, de 25% complicações microvasculares e de 16% do risco de enfarte do miocárdio.

Podemos referir que os resultados encontrados no presente estudo sugerem que as diferenças interindividuais, no que respeita à velocidade de glicosilação da hemoglobina e ao tempo de vida média dos eritrócitos, não serão provavelmente muito determinantes na concentração de hemoglobina A1c, desde que se trate de indivíduos que não apresentem patologias hematológicas.

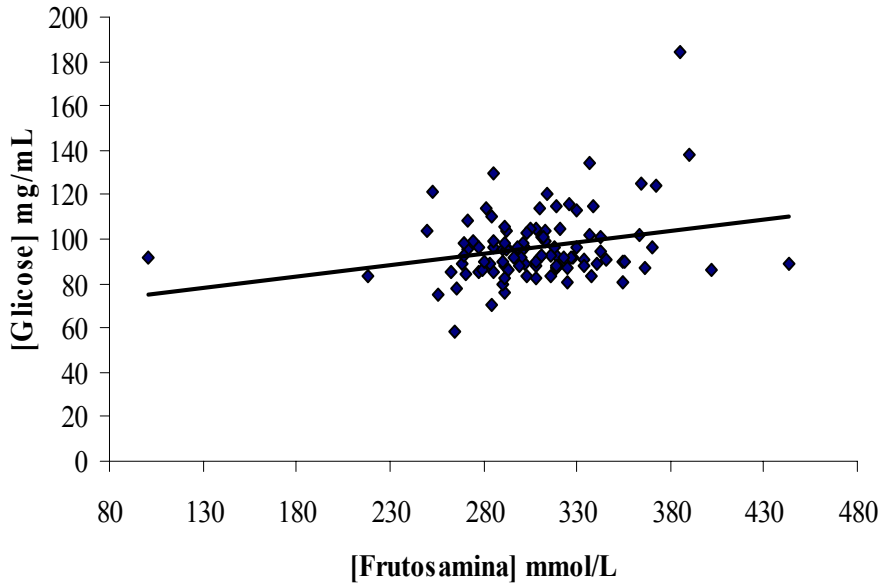
Com base, na correlação obtida entre os dois parâmetros, quer a partir da totalidade dos indivíduos, quer dos indivíduos que apresentaram hiperglicémia, podemos constatar que os níveis de hemoglobina glicada, são úteis para monitorizar o controlo glicémico. Como tal, deve ser sempre requisitada de rotina, em simultâneo com a glicémia, uma vez, que é considerada um indicador chave para avaliar a percentagem da glicação da hemoglobina, fornecendo um índice dos níveis de glicémia nos 2 a 3 meses anteriores à colheita e ainda quantificar o risco de complicações. Enquanto que a glicémia, apenas fornece informação pontual dos níveis de glicose em circulação, sem demonstrar se tem estado controlada ou não, mas insubstituível, uma vez que reflecte a estabilidade relativa do equilíbrio glicémico. Para além, da hemoglobina glicada existem outras proteínas glicadas, nomeadamente a frutamina, cuja determinação se torna importante, quando se pretende controlar a glicose.

### **III.8. Relação entre Frutosamina e Glicémia**

A determinação de frutosamina foi efectuada a todos os indivíduos participantes no estudo, em que a média dos resultados foi de 308 mmol/L com um desvio padrão de 41 mmol/L (Figura III.1.). Considera-se normal para indivíduos não diabéticos, os valores inferiores ou iguais a 285 mmol/L, de acordo com o intervalo de referência do SPC do HDF. No entanto, apenas 24% dos indivíduos se encontraram dentro da normalidade. Tratando-se de uma população normal, estes dados podem sugerir que este intervalo de referência pode não estar ajustado à nossa população em geral e consequentemente justificar a baixa correlação encontrada entre estes dois parâmetros.

A quantificação da frutosamina permite avaliar rapidamente o grau de glicosilação das proteínas séricas, permitindo o controlo da diabetes. A sua concentração presente no soro é proporcional ao valor da glicémia e reflecte o equilíbrio glicídico nas três últimas semanas, o que corresponde ao tempo de meia vida da albumina, uma vez que esta é a proteína mais abundante do plasma (Dieusaert, 2001; Flumignan, 2006). Esta proteína glicada é afectada por alterações nos níveis de proteínas séricas que estão presentes na doença aguda e doença hepática, pela concentração de ácido úrico elevado, pelos níveis de bilirrubina e também pela concentração de albumina, inclusivamente se esta se apresentar inferior a 3,0 mg/dL, não se deve efectuar a sua determinação. No entanto, é útil em indivíduos com hemoglobinopatias e anemias hemolíticas, precisamente nos quais a hemoglobina glicada A1c não é efectiva e também nas grávidas, em que se pretende uma avaliação do controlo glicémico em intervalos de tempo mais curtos (Threatte e Henry, 1999; Duarte, 2002). Embora, não seja o caso desta população, uma vez que se trata de indivíduos sem patologias hematológicas, considerou-se importante, proceder á determinação da frutosamina a todos os indivíduos e analisar a sua relação com a glicose,

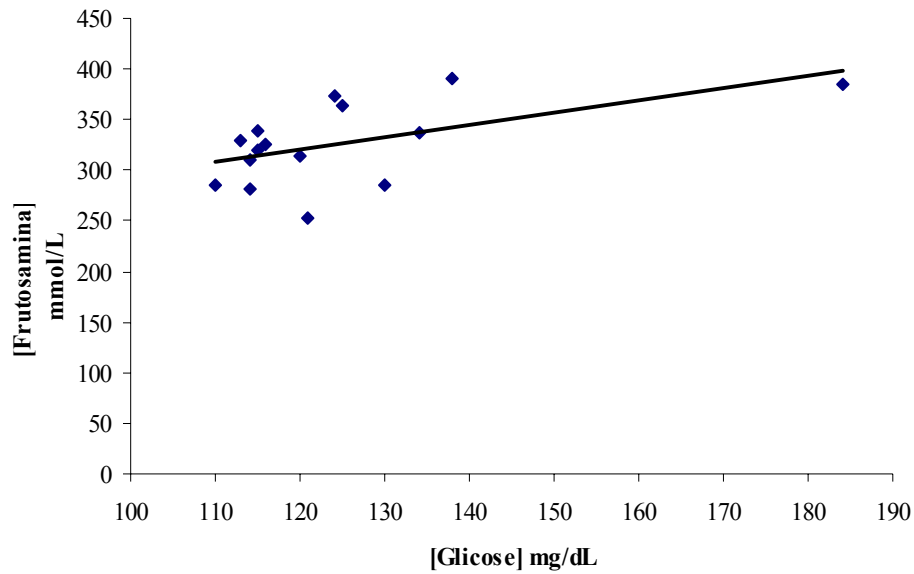
para se poder comparar se a correlação encontrada é idêntica à obtida com a hemoglobina glicada.



**Figura III.9.** Relação entre a concentração de glicose (mg/dL) e a concentração de frutosamina (mmol/L), em jejum,  $r=0,27$ , nos 100 indivíduos.

Verifica-se uma baixa correlação ( $r=0,27$ ) entre a frutosamina e os níveis de glicose, em jejum, na totalidade dos indivíduos (Figura III.9.), comparativamente à relação encontrada entre a glicémia e a hemoglobina glicada ( $r=0,72$ ). A ausência de correlação encontrada nestes indivíduos, parece não fazer grande sentido, uma vez que, a concentração de frutosamina no soro é proporcional ao valor da glicose e indicador dos valores de glicémia nas três últimas semanas. Mas o facto deste parâmetro ser afectado por várias situações, nomeadamente os níveis de proteínas séricas, ácido úrico, entre outros, talvez seja mais determinante do que se pensa, no entanto, poucas referências existem nesta área.

Também foi determinada a correlação entre a glicose e a frutosamina, nos 14 indivíduos que apresentaram valores de glicémia elevados (Figura III.10.).



**Figura III.10.** Relação entre a concentração de glicose (mg/dL) e a concentração de frutosamina (mmol/L), em jejum, ( $r=0,55$ ), nos 14 indivíduos com hiperglicémia.

Neste caso, verifica-se uma correlação positiva ( $r=0,55$ ), sendo superior à correlação encontrada na totalidade dos indivíduos ( $r=0,27$ ), em que a maioria destes (86%) apresentam valores de glicémia normais (74-109 mg/dL). O que pressupõe que a determinação desta proteína glicada, apesar de sofrer várias interferências, pode ser um bom indicador dos níveis de glicémia, nos indivíduos com hiperglicémias, contrariamente ao que aconteceu na correlação anterior. Comparativamente a correlação encontrada entre a glicémia e hemoglobina glicada nestes indivíduos foi superior ( $r=0,91$ ).

Os resultados encontrados revelaram que a hemoglobina A1c se relacionou melhor com a glicémia do que a frutosamina. Estes dados estão de acordo com um estudo efectuado por Vaz e companheiros (2006), que pretendeu correlacionar a monitorização contínua de glicose (glicose média de 24 horas) com a hemoglobina glicada, frutosamina, triglicéridos e insulina, em 35 indivíduos diabéticos. Sendo demonstrado que a glicose apresenta melhor correlação com a hemoglobina glicada ( $r=0,79$ ) do que a frutosamina ( $r=0,49$ ).

Outros estudos referem discrepâncias entre os resultados destas proteínas glicadas, utilizadas na prática clínica para avaliação do controlo glicémico, no entanto esta situação permanece por explicar. Neste sentido, Cohen e colaboradores pretenderam desenvolver uma medida da discordância entre a hemoglobina glicada e a frutamina, de modo a determinar-se uma avaliação sistemática. Para tal, definiram esta falha de glicosilação (GG) e procuraram determinar a sua relação com a nefropatia diabética, numa população de 153 doentes. A falha de glicosilação foi calculada pela diferença entre a hemoglobina A1c medida e a hemoglobina A1c prevista. Sendo que esta última foi obtida a partir de uma equação que resultou da relação encontrada entre os valores de hemoglobina A1c e frutamina ( $r=0,78$ ), medidos na mesma amostra, e traduzida numa regressão linear (hemoglobina A1c =  $0,017 \times$  frutamina + 1,61). Foram observadas discordâncias consistentes entre a hemoglobina A1c e a frutamina, sendo que, as mudanças nas proteínas glicadas que são resultantes de nefropatia não explicam esta situação, mas também ainda não foram completamente excluídas. Quando esta discordância é quantificada na forma de falha de glicosilação, correlaciona-se com a frequência de complicações microvasculares da diabetes. Estes autores propõem que esta falha de glicosilação pode ser útil como método de pesquisa, ao quantificar a variação entre os dois parâmetros, no sentido de identificar a origem das complicações da diabetes na população, para além do controlo glicémico por si só. No entanto, consideram que serão necessários estudos prospectivos para determinar qual a relação desta situação com o risco de futuras complicações.

### **III.9. Perfil Lipídico**

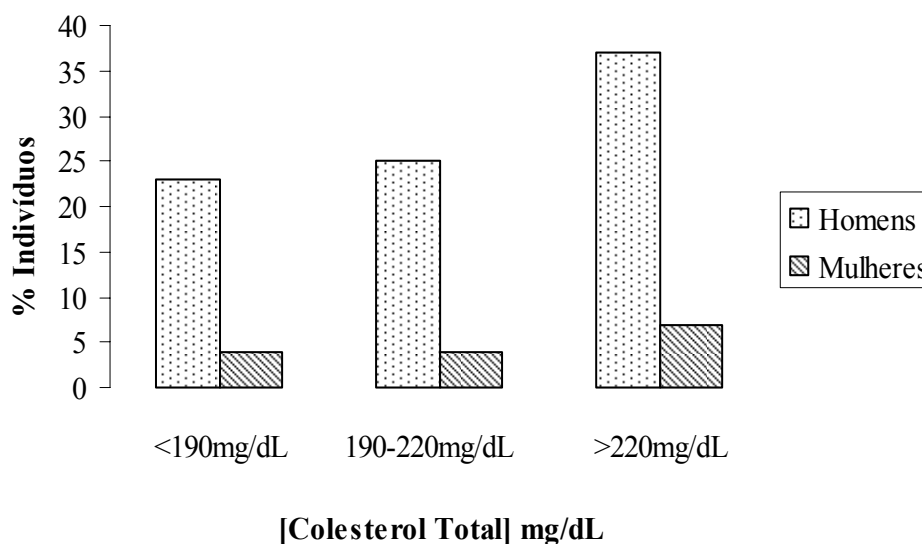
A concentração de lípidos e lipoproteínas circulantes é determinada laboratorialmente em várias situações clínicas. O seu valor consiste fundamentalmente na relevância para o

estudo endocrinológico do metabolismo lipídico, na avaliação de perturbações orgânicas com repercussão no referido metabolismo e ainda na avaliação do risco vascular (Sousa e Pinto, 2003). Além disso, os indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam um aumento da prevalência das anormalidades lipídicas as quais contribuem para o elevado número de doenças cardiovasculares (Associação Americana de Diabetes, 2007). Assim, entre os vários factores de risco aterotrombótico, a avaliação lipídica constitui um dos aspectos fundamentais no controlo da formação de placas ateromatosas. A Sociedade Portuguesa de Aterosclerose (2000) recomenda que para a avaliação do metabolismo lipídico devem ser realizadas as determinações do colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos. Estes valores permitem o cálculo do índice aterogénico, que se obtém através do quociente entre o colesterol total e o colesterol HDL, e que deve ser sistematicamente valorizado. Esta Sociedade recomenda também que a concentração de colesterol total deve ser inferior a 190 mg/dL, o cLDL inferior a 115 mg/dL, os triglicéridos inferiores a 180 mg/dL (nos diabéticos e obesos inferior a 150 mg/dL), o cHDL superior a 45 mg/dL e o índice aterogénico inferior a 5. A idade para avaliação do perfil lipoproteico deve ser a partir dos 20 anos de idade, tornando-se obrigatória a partir dos 30 anos, e deve ser efectuada periodicamente a cada 3 anos, salvo em casos de obesidade, dislipidémias primárias familiares, história familiar de doença aterosclerótica precoce e diabetes mellitus (Sousa e colaboradores, 2003).

### **III.9.1. Colesterol**

É hoje reconhecido e aceite que os níveis de colesterol total e das fracções do colesterol HDL e colesterol LDL, constituem factores de risco independentes e importantes na constituição do risco coronário global (Associação Americana de Diabetes, 2007).

Procedeu-se à determinação do colesterol total e sua fracções, em todos os dadores de sangue participantes no estudo. A população estudada, 23% dos homens e 4% das mulheres, apresentaram valores de colesterol total inferiores a 190 mg/dL, ou seja desejáveis, 25% dos homens e 4% das mulheres, apresentaram valores entre 190 e 220 mg/dL, colesterolémia moderada, e 37% dos homens e 7% das mulheres, um total de 44% apresentaram valores de colesterol total superiores a 220 mg/dL, ou seja, hipercolesterolemia (Figura III.11.).



**Figura III.11.** Percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino, segundo a concentração de colesterol total, distribuídos por três intervalos clínicos (n=100).

É de referir que nenhum dos indivíduos apresentou hipocolesterolemia clinicamente significativa (<90 mg/dL), segundo a SPA (2003).

Deste modo, grande parte da população estudada (73%) apresenta valores de colesterol total elevados, provavelmente relacionados com: factores genéticos, obesidade, hábitos alimentares, estilo de vida sedentário, (60% dos dadores refere nunca praticar exercício físico), estatuto social e educação.

A síndrome metabólica associada ao aumento da idade e à inatividade física na população, também aumenta o risco de acidentes cérebro-vasculares (Duarte, 2006). Segundo um estudo conduzido por um grupo de investigadores finlandeses (referido por Duarte, 2006) que examinou a associação entre a síndrome metabólica, definida por critérios do Programa Nacional de Educação de Colesterol (NCEP) e da OMS e o risco de acidente cérebro-vascular, verificou-se que os homens com síndrome metabólica mas sem diabetes ou doença cardiovascular diagnosticada apresentam um risco duas vezes superior de sofrer acidente cérebro-vascular. Talvez porque haja uma tentativa de controlar o colesterol total e suas fracções nos doentes diabéticos e cardíacos que frequentam as consultas destas especialidades médicas.

**Tabela III.3.** Percentagem de indivíduos com níveis de colesterol total elevados e simultaneamente com alterações de outros parâmetros do perfil lipídico (n=100).

	[Colesterol Total] $\geq 190$ mg/dL	[Col HDL] $< 40$ mg/dL	[Col LDL] $> 130$ mg/dL	[Triglicéridos] $>150$ mg/dL	Índice Aterogénico $> 5$
<b>Indivíduos (%)</b>	73	6	45	31	22

Analisando a percentagem de indivíduos (73%) que apresentou níveis de colesterol total elevados ( $> 190$  mg/dL) (Tabela III.3.), a situação revela-se assustadora, se pensarmos que a população em estudo, à partida, deveria ser saudável, uma vez, que se tratam de dadores benévolos de sangue.

Curiosamente a percentagem de indivíduos que apresentou valores elevados deste parâmetro, é superior, à percentagem encontrada ( $\approx 55\%$ ) num estudo que envolveu uma população de 454 diabéticos, pertencentes a diferentes zonas do Barlavento Algarvio (Pereira, 2003). Também, o grupo controlo do mesmo estudo, constituído por 66

indivíduos com níveis normais de glicémia e pertencentes à mesma região, apresentou uma percentagem inferior ( $\approx 35\%$ ) de valores elevados de colesterol total.

A percentagem de indivíduos que apresentou valores elevados de colesterol foi também superior à percentagem encontrada em indivíduos da consulta de diabetologia do HDF (40 homens e 32 mulheres), em que 69% dos homens e 50% das mulheres apresentaram valores de colesterol total dentro do intervalo de referência ( $< 200$  mg/dL) adoptado pelo Laboratório do SPC do HDF (Fernandes, 2005). Se bem que os valores considerados normais no presente estudo são mais apertados ( $< 190$  mg/dL), tal como recomenda a SPA, comparativamente aos estudos referidos ( $< 200$  mg/dL).

Uma justificação, para a ocorrência da menor percentagem destes indivíduos diabéticos com níveis de colesterol total elevados, quando comparada com a presente, pode ter a ver com o facto de serem seguidos na consulta, e na medida em que se tenta controlar este parâmetro, nem que para isso se recorra a medicação, o que seria importante ter sido averiguado nos estudos anteriores.

Ainda associado à hipercolesterolemia, surge o facto de 45% destes indivíduos apresentarem níveis de colesterol LDL também aumentados ( $>130$  mg/dL), o que significa que parte da população estudada apresenta elevado risco de aterosclerose, pois além de apresentarem hipercolesterolemia, que por si só constitui um factor determinante, ainda manifestam aumento do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade sendo estas fortemente aterogénicas (Sagreira, 2002).

No entanto, apenas 6% dos indivíduos apresentou níveis de colesterol HDL inferiores a 40 mg/dL (não desejáveis), o que é vantajoso, uma vez que este está inversamente relacionado com o risco cardiovascular, ao estar envolvido na remoção de placas de colesterol, bem como, no transporte de colesterol dos tecidos para excreção no fígado (Voet, 1995; Sacks, 2002). Monteiro e colaboradores (2006) citam estudos que sugerem

que o aumento do colesterol HDL previne o desenvolvimento ou a progressão da aterosclerose.

Para melhor avaliação do perfil lipídico destes 73 indivíduos, foi determinado o seu índice aterogénico, sendo que, 22 apresentaram aumento do índice aterogénico ( $> 5$ ). Verificou-se ainda, que dos 73 indivíduos que apresentaram hipercolesterolemia, 31 apresentaram também hipertrigliceridemia (triglicéridos  $> 150$  mg/dL), traduzindo-se em mais um factor de elevado risco aterogénico.

Na realidade, estes resultados podem ser considerados como o reflexo daquilo que se passa com a população em geral, demonstrando de forma alarmante as consequências do estilo de vida, hábitos alimentares e da inactividade física. Não existem dados comparativos em relação à população algarvia em geral. Desde há muito que esta situação vem merecendo alguma preocupação por parte dos investigadores, já em 1973, Pereira e companheiros demonstraram a presença de hiperlipidemia na população rural em Portugal. Mais tarde (2000), Ginsberg foi mais além, mostrando a inter-relação entre a dislipidemia no diabético e a ocorrência de aterosclerose.

Foi efectuado um estudo no hospital de Santo António do Porto (Rocha, 2006) que pretendeu avaliar o perfil lipídico de doentes com diabetes mellitus tipo 2 ( $n=33$ ) e não diabéticos ( $n=28$ ), seguidos numa consulta de dislipidémias. A população em estudo não apresentava diferenças estatisticamente significativas entre diabéticos e não diabéticos em relação ao sexo, idade e IMC. Determinaram-se os níveis de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, e apolipoproteínas. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativamente aos parâmetros lipídicos estudados, com excepção do colesterol HDL e da relação colesterol total com o colesterol HDL, o que foi explicado pelo facto de os diabéticos apresentarem bom controlo glicémico (HbA1c  $-7,9\%$ ) e estarem medicados para a dislipidemia (Rocha, 2006).

Como foi referido, os indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam um aumento da prevalência das anormalidades lipídicas as quais contribuem para o elevado número de doenças cardiovasculares (Associação Americana de Diabetes, 2007). No entanto, embora as alterações dos lípidos sejam fortemente responsáveis pelo risco aterosclerótico, só por si não o explicam, dada a sua natureza multifactorial. Pois além da dislipidémia, podem citar-se outros factores como a hipertensão arterial, a predisposição genética, a hiperinsulinémia (em situações de insulino-resistência) e até mesmo a hiperglicémia pelas complicações sistémicas que desencadeia, principalmente a glicosilação não enzimática do colagénio da parede arterial ou das lipoproteínas de baixa densidade (Sagreira, 2002).

### III.9.2. Relação entre Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL e Glicémia

Considerou-se pertinente relacionar os vários parâmetros do perfil lipídico com a glicose, na medida em que a dislipidémia surge associada à diabetes.

Contrariamente ao que seria de esperar, não existe correlação entre os níveis de glicose e o colesterol total ( $r=0,05$ ), nos dadores com hiperglicémia. Embora quase todos os indivíduos (13) apresentem o colesterol total elevado ( $> 190$  mg/dL), não existe uma relação linear entre estes dois parâmetros (Tabela III.4).

**Tabela III.4.** Correlações entre os vários parâmetros do perfil lipídico e a glicose, na totalidade dos indivíduos ( $n=100$ ) e nos 14 indivíduos com glicémias elevadas.

Parâmetros Bioquímicos	Glicose (na totalidade dos indivíduos)	Glicose (nos 14 indivíduos com hiperglicémia)
Colesterol Total	0,27	0,05
Colesterol HDL	0,12	0,29
Colesterol LDL	0,10	0,11
Triglicéridos	0,39	0,20
Índice Aterogénico	-	0,25

Os dados obtidos não são concordantes com outro estudo (Pereira, 2003), em que foi analisada a correlação existente entre a percentagem de indivíduos de diferentes zonas do barlavento algarvio (5711 indivíduos), com níveis de glicose e colesterol total elevados (glicose > 110 mg/dL e colesterol total > 200 mg/dL), numa população de diabéticos, tendo sido sugerido que existe correlação entre o metabolismo de glicose e o metabolismo de colesterol total, em virtude do coeficiente de correlação encontrado ( $r=0,87$ ).

A baixa correlação ( $r=0,29$ ) encontrada entre os níveis de glicose e o colesterol HDL, nos indivíduos com hiperglicémia (Tabela III.4.), revela que estes dois parâmetros não se relacionam entre si, o que indica um mau prognóstico para a saúde destes indivíduos, uma vez, que o colesterol HDL exerce um efeito “cardioprotector”. Talvez esta situação possa ser explicada se pensarmos que a insulino-resistência afecta não só o metabolismo da glicose como também dos lípidos. Segundo Ginsberg (2000), a insulino-resistência está associada a uma panóplia de anormalidades, incluindo a hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento das LDL, diminuição das HDL e a hipercoagulopatia. Também a obesidade desempenha um papel agravante, quer no desenvolvimento da resistência à insulina, quer como factor independente de aterosclerose.

Quando se analisaram todos os indivíduos ( $n=100$ ), também se verificou uma baixa correlação ( $r = 0,27$ ) entre os níveis de colesterol total e a glicose, talvez devido ao facto de grande parte da população apresentar este parâmetro alterado e somente 14% manifestar níveis de glicémia elevados. Apesar dos resultados obtidos não serem concordantes com outros estudos, salienta-se a necessidade de controlar estes dois parâmetros bioquímicos.

Com foi referido na introdução, a hipercolesterolemia é um factor de risco da aterosclerose, tornando-se ainda mais grave quando associada a hiperglicémia. Neste sentido, foi efectuado um estudo (Luzárraga, 1998) com o objectivo de investigar se anomalias dos lípidos e das lipoproteínas, estão presentes em doentes com diabetes

mellitus tipo 2, com hipertensão arterial e ou microalbuminúria. Concluindo-se que a HTA, com ou sem, microalbuminúria, parece estar associada com níveis de colesterol total mais elevados, nestes doentes. No entanto, a presença isolada de microalbuminúria, não aumenta as concentrações séricas dos lípidos e lipoproteínas. Verificou-se ainda nesse estudo que a HTA e a microalbuminúria não influenciaram os valores de triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL. Portanto, o padrão lipídico e lipoproteico aterogénico, apenas explica parcialmente, a causa dos doentes com diabetes melitus tipo 2, com HTA e microalbuminúria, apresentarem maior tendência para desenvolver doenças cardiovasculares.

Presentemente diabetologistas e cardiologistas discutem estratégias conjuntas no combate à doença cardiovascular na diabetes, de forma a permitir uma intervenção mais atempada e uma planificação correcta a longo prazo. Deste modo, foram elaboradas regras em conjunto pela EASD (Associação Europeia de Estudo de Diabetes) e pela ESC (Sociedade Europeia de Cardiologia). A forma de actuação passa por uma intervenção multifactorial e com objectivos dirigidos à doença cardiovascular, sendo que, é importante e necessário implementar um aconselhamento quanto ao estilo de vida através de uma educação estruturada. Recomenda-se também a realização de um teste de sobrecarga oral de glicose como sendo o melhor método para o diagnóstico de uma situação de pré-diabetes ou uma diabetes desconhecida (Duarte, 2006).

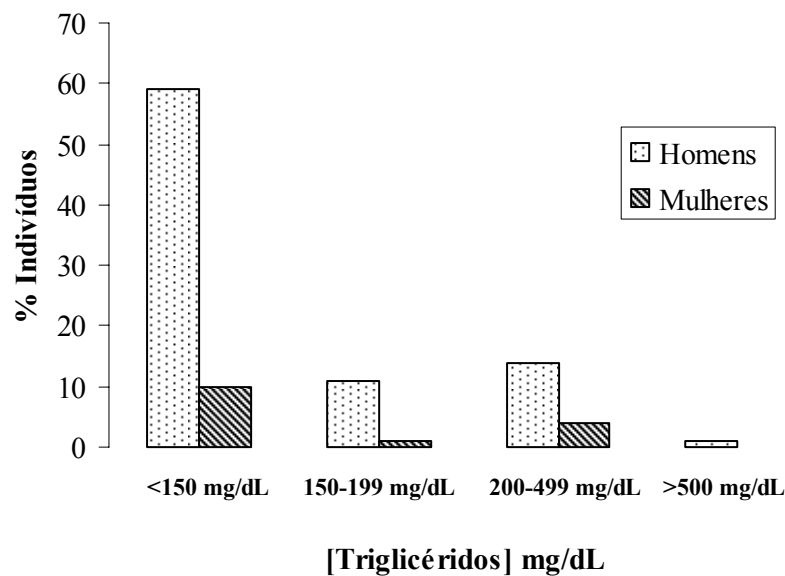
Além disso, os valores recomendados para a tensão arterial (< 130/80 mm Hg e 125/75 no caso de disfunção renal), hemoglobina glicada A1c (6,5% pelo DCCT), glicose plasmática (< 100 mg/dL) colesterol total (< 175 mg/dL), colesterol LDL (< 70 mg/dL), colesterol HDL (>40 mg/dL) e triglicéridos (< 150 mg/dL), tendem a ser cada vez mais apertados. Pois o conhecimento de que a associação entre a diabetes e a doença

cardiovascular é mais comum do que se pensava, implica a colaboração entre estas especialidades médicas (Duarte, 2006).

### III.9.3. Triglicéridos

A maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2 são obesos, embora a relação entre a obesidade e diabetes se encontre ainda por esclarecer. A obesidade é caracterizada pela acumulação de moléculas de gordura (triglicéridos) no interior das células do tecido adiposo (adipócitos).

Na população estudada, 59% dos homens e 10% das mulheres, apresentaram níveis de triglicéridos inferiores a 150 mg/dL, ou seja desejáveis, 11% dos homens e 1% das mulheres, apresentaram níveis entre 150 e 199 mg/dL, aceitáveis, e 14% dos homens e 4% das mulheres, apresentaram níveis de triglicéridos entre 200 e 499 mg/dL, ou seja, elevados, (hipertrigliceridemia), e ainda 1% dos homens apresentaram valores muito elevados ( $\geq 500$  mg/dL) (Figura III.12.). É de referir que nenhum dos indivíduos apresentou hipotrigliceridemia clinicamente significativa ( $< 40$  mg/dL), segundo a SPA (2000).



**Figura III.12.** Percentagem de indivíduos do sexo masculino e feminino, segundo a concentração de triglicéridos, distribuídos por três intervalos clínicos (n=100).

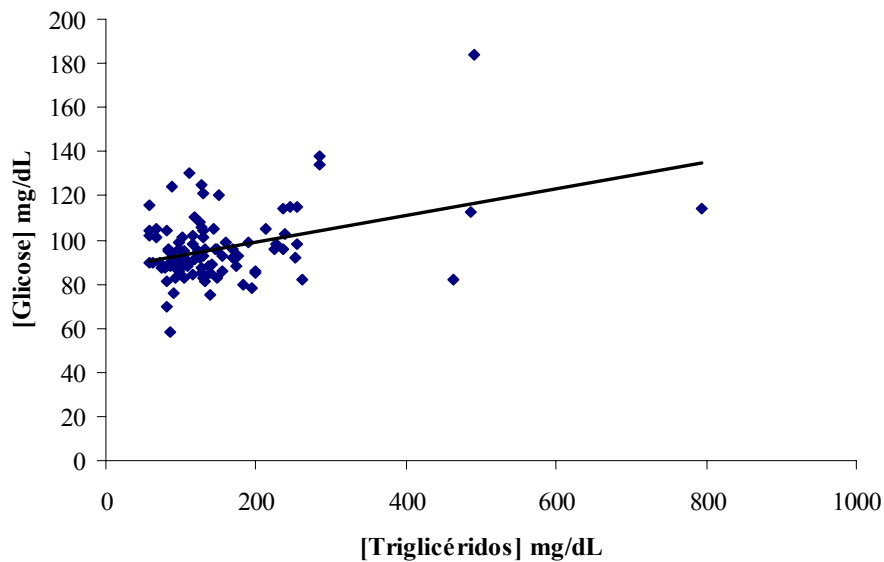
Verificou-se que 19% da população estudada manifesta valores de triglicéridos elevados, o que por si só traduz, elevado risco aterogénico. A hipertrigliceridémia apresentada por estes indivíduos, talvez esteja relacionada com: factores genéticos, obesidade, hábitos alimentares, estilo de vida sedentário e inactividade física (60% dos dadores refere nunca praticar exercício físico), estatuto social e educação, tendo em conta o questionário realizado.

A média dos triglicéridos, presentemente obtida foi de  $150 \pm 103$  mg/dL, quando determinada na totalidade dos indivíduos, e de  $275 \pm 198$  mg/dL nos indivíduos com glicose elevada, o que se revelou concordante com outros estudos.

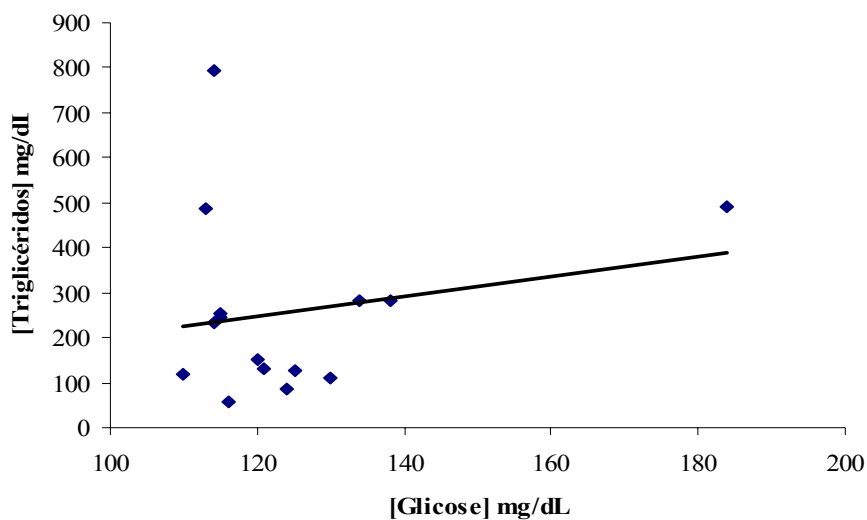
Recentemente foi demonstrado num estudo, que o valor médio de triglicéridos em doentes diabéticos foi cerca de  $191 \pm 126$  mg/dL e nos doentes com glicémia normal foi de  $138 \pm 82$  mg/dL (Drexel, 2005). Também Ginsberg (2000) demonstrou, que indivíduos com diabetes tipo 2 (homens e mulheres), apresentavam uma média superior nos níveis de triglicéridos (159 mg/dL), comparativamente ao grupo de controlo (103 mg/dL). Os valores de triglicéridos também se apresentaram globalmente elevados nos indivíduos com hiperglicémia que foram objecto de estudo de Pereira (2003). Ainda noutro estudo (Vaz e companheiros, 2006) efectuado em 35 indivíduos diabéticos foi revelado que estes apresentaram uma média de triglicéridos de  $190 + 143,6$  mg/dL.

Deste modo considerou-se adequado, no presente trabalho, correlacionar-se os dois parâmetros. A correlação encontrada ( $r=0,39$ ), entre a glicémia e a trigliceridémia, nos indivíduos com níveis de glicose normais e elevados ( $n=100$ ), revela-se baixa (Figura III.13.), mas ligeiramente superior, à correlação encontrada ( $r=0,20$ ), entre os dois parâmetros, quando determinada apenas nos indivíduos que apresentam hiperglicémia ( $n=14$ ) (Figura III.14.), o que se torna curioso, uma vez que, se observa frequentemente níveis elevados de triglicéridos nos indivíduos com hiperglicémia.

Os estudos referidos, sustentam a ideia de que há correlação entre os dois parâmetros. No presente estudo, a correlação devia ser superior nos indivíduos com hiperglicémia, o que não se verificou, o que pode sugerir que desigualdades interindividuais resultantes de factores genéticos e ambientais, como a obesidade, podem marcar a diferença.



**Figura III.13.** Correlação entre os níveis de glicose (mg/dL) e triglicéridos (mg/dL), em jejum,  $r = 0,39$ , em todos os indivíduos ( $n=100$  indivíduos).



**Figura III.14.** Correlação entre os níveis de glicose (mg/dL) e triglicéridos (mg/dL), em jejum,  $r = 0,20$ , nos indivíduos com hiperglicémia ( $n=14$ ).

### **III. 10. Relação entre Insulina e Glicémia**

Ao longo do dia, o organismo mantém a glicémia entre 70 a 110 mg/dL, graças à insulina, única hormona hipoglicemiante. Esta é segregada pelo pâncreas após as refeições, ou seja, quando a glicémia aumenta, com a finalidade de diminuir a produção hepática de glucose (endógena) e aumentar a utilização muscular da mesma, o que tende a conduzir os níveis de glicémia para os valores apresentados antes das refeições. Como tal, a produção hepática de glucose é responsável pela glicémia em jejum, enquanto que em pós-prandial, para lutar contra a hiperglicémia o músculo armazena a glucose sanguínea e o fígado diminui a sua produtividade.

Sendo a insulina uma hormona fundamental para o controlo da glicémia, no presente trabalho, procedeu-se à sua determinação em todos os indivíduos participantes no estudo, sendo que, 97% dos indivíduos apresentaram níveis de insulina normais, de acordo com o intervalo de referência (2 a 29,1  $\mu$ U/ml) do SPC do HDF e apenas 3% apresentaram níveis superiores a 29,1  $\mu$ U/ml. Comparativamente a outro estudo (Pereira, 2003), em que foi determinada a insulina a 16 indivíduos portadores de diabetes, que apresentavam níveis de glicémia normais (5 indivíduos) e anormais (11 indivíduos), sendo que apenas 12,5% apresentavam níveis de insulina fora do intervalo de referência (superiores a 30,0  $\mu$ U/ml); a presente situação não foi muito diferente.

Analisando a correlação encontrada, entre a glucose e a insulina, nos 100 indivíduos, verifica-se que foi baixa ( $r=0,16$ ) (Tabela III.5), o mesmo acontecendo aquando da determinação apenas nos indivíduos que apresentavam níveis de glicémia elevados ( $r=0,07$ ) (Tabela III.5). O que significa que de um modo geral níveis de glicémia elevados não implicam necessariamente níveis de insulina também elevados. Sabendo-se que a insulino-resistência é multifactorial seria necessário uma melhor compreensão desses factores. Estes dados não são concordantes com um estudo efectuado numa população de

15 indivíduos diabéticos (Pereira, 2003), em que também foram correlacionados estes dois parâmetros e de um modo geral indivíduos com níveis de glicémia elevados apresentaram níveis superiores de insulina, tendo sido obtida uma correlação relativamente elevada ( $r=0,68$ ).

Vários estudos têm sido feitos no sentido de compreender como a hiperinsulinémia endógena associada aos factores de risco cardiovascular prognostica a morte por doença coronária nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Segundo Lehto e companheiros (1999), os seus resultados confirmam a noção de que os factores de risco cardiovascular associados à hiperinsulinémia, aumenta o risco de doença coronária nos doentes com diabetes tipo 2. A diminuição de peso obtida pela dieta ou pelo exercício físico, ou ambos, conduzem à normalização da hiperinsulinémia, o que é benéfico para a prevenção e tratamento das doenças coronárias nos doentes com diabetes tipo 2.

Num outro estudo (Abdala, 2006) em que foram avaliados o perfil lipídico, o nível de insulina basal, glicose, índice HOMA-IR e correlacionados com o grau de obesidade, gordura visceral, sexo e idade em doentes portadores de diferentes graus de obesidade, foi obtida uma correlação modesta ( $r=0,56$ ), entre a glicose e a insulina, no grupo de indivíduos com IMC que variou entre 35 a 39,8 kg/m<sup>2</sup>; e uma correlação baixa ( $r=0,22$ ) entre os mesmos parâmetros, no grupo de indivíduos com um IMC que variou de 40 a 57,8 kg/m<sup>2</sup>.

Os dados obtidos no presente estudo, bem como nos outros estudos, sugerem que apesar da insulina ser uma hormona fundamental no metabolismo da glicémia, não é um parâmetro fácil de interpretar, daí a importância de se analisar sempre em simultâneo, os níveis de insulina e as glicémias determinadas no mesmo momento, pois concentrações normais de insulina podem ser inapropriadas face aos níveis de glicémia. Neste sentido, correlacionou-se também o péptido C com a glicose.

### III.11. Relação entre Péptido C e Glicémia

Tal como já foi referido na introdução, o interesse clínico da determinação do péptido C, está relacionado com o facto de ser secretado com a insulina na circulação em concentrações equimolares (Threatte e Henry, 1999; Toschi e colaboradores, 2001). No entanto, embora a proporção de secreção do péptido em relação à insulina seja de 1:1, a proporção no soro é de 5:1 a 15:1, tal acontece porque 50% da insulina é rapidamente removida pela sua passagem inicial pelo fígado, enquanto que a eliminação hepática do péptido C é negligenciável (Threatte e Henry, 1999).

À semelhança da relação entre a glicémia e a insulina, verifica-se também neste caso uma de correlação baixa ( $r=0,15$ ), entre glicémia e péptido C (Tabela III.5.), o que faz sentido, pois este e a insulina são secretados na circulação em concentrações equimolares, além de se tratar de uma população aparentemente saudável (não insulino-dependente). Neste princípio ninguém apresentará anticorpos anti-insulina, uma vez que estes geralmente surgem no decurso da terapêutica com insulina.

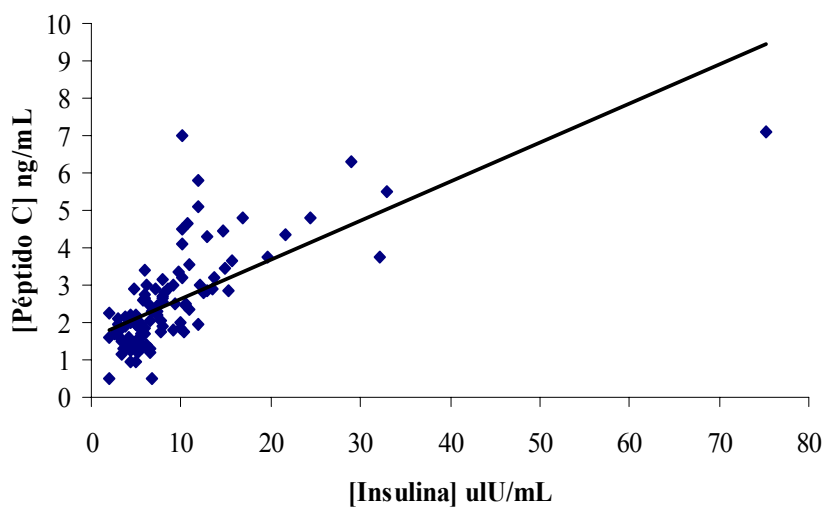
Normalmente, não se realizam estudos em indivíduos diabéticos, no sentido de acompanhar as variações dos níveis de insulina e péptido C com as alterações de glicémia, nos indivíduos insulino-dependentes e não insulino-dependentes.

**Tabela III.5.** Correlações entre os parâmetros insulina e péptido C com a glicose, na totalidade dos indivíduos em estudo e nos 14 indivíduos com glicémias elevadas.

Parâmetros Bioquímicos	Glicose (na totalidade dos indivíduos)	Glicose (nos 14 indivíduos com hiperglicémia)
Insulina	0,16	0,07
Péptido C	0,15	0,07

### III.12. Relação entre Péptido C e Insulina

Duas propriedades do péptido C que importam considerar neste estudo são: a sua semi-vida (20 minutos) mais longa do que a insulina (5 minutos), sendo o seu doseamento um testemunho passivo valioso da secreção de insulina; e a sua não reactividade com os anticorpos anti-insulina, nesta situação a sua determinação substitui a insulina para avaliar a secreção das células pancreáticas no insulino-dependente (Dieusaert, 2001). O seu doseamento é também utilizado no diagnóstico e controlo dos insulinomas (Dieusaert, 2001). Deste modo, esperam-se baixos níveis de péptido C, quando a secreção de insulina estiver diminuída e elevados níveis quando a insulina se apresentar aumentada, como resultado do aumento de actividade das células beta observado no insulinoma. Tal facto, foi confirmado neste estudo, pois verificou-se uma correlação relativamente elevada (0,70) entre o péptido C e a insulina (Figura III.15.).



**Figura III.15.** Relação entre os níveis os níveis de péptido C (ng/ml) e a insulina (μU/ml), em jejum,  $r = 0,70$ , existentes no soro dos indivíduos ( $n=100$ ).

Dada a relação existente entre estes dois parâmetros, Toschi e seus colaboradores (2001), investigaram uma adequada abordagem para estimar a secreção da insulina *in vivo*, tendo por base a determinação do péptido C no plasma. Como tal, desenvolveram um

modelo matemático para avaliar o perfil da secreção da insulina durante as 24 horas e simultaneamente o controlo da glicose. O desempenho do modelo e alguns preliminares definiram as características da secreção da insulina, em indivíduos magros e com obesidade mórbida. A aplicação deste modelo, nos indivíduos que apresentam diminuição da tolerância à glicose ou diabetes, deve proporcionar informação qualitativa e quantitativa do papel da disfunção das células beta na diabetes.

O péptido C, até recentemente era considerado um péptido inerte por não apresentar qualquer acção metabólica, no entanto, sabe-se hoje, que parece ter funções muito vantajosas na indução de sensibilidade à acção da insulina a nível hepático e periférico (promovendo a captação da glicose pelo músculo) contrariando a insulino-resistência (Duarte, 2002). Além disso, estudos também demonstraram a acção do péptido C na função capilar, ao diminuir a permeabilidade vascular, podendo assim contribuir para a prevenção da microangiopatia (Duarte, 2002).

Quando se trata de estudar o mecanismo de acção da insulina, é importante averiguar a presença de resistência à insulina, pois as anomalias do metabolismo de glicose, tanto podem dever-se a uma disfunção das células beta, como a uma diminuição da sensibilidade à insulina, ou a ambas.

### **III.13. Sensibilidade à Insulina**

A resistência à insulina é definida como uma diminuição da resposta biológica à insulina endógena ou exógena. Sendo determinada por factores genéticos e ambientais, assume um importante papel fisiopatológico na diabetes, além de estar associada a outras patologias como a obesidade, hipertensão arterial, dislipidémias e doença arterial coronária (Ginsberg, 2000; Dib, 2005). De um modo geral, existem dois tipos de métodos para determinar a sensibilidade à insulina, os métodos que recorrem ao uso de intervenções

dinâmicas de quantificação de glicose após injeção ou infusão de glicose ou insulina (o seu custo e complexidade limitam a sua aplicação na prática clínica e na investigação), e os métodos que utilizam a determinação da glicose e insulina numa única amostra em condições basais (geralmente o jejum), recorrendo para tal, a diferentes métodos baseados em modelos matemáticos, nomeadamente o índice HOMA (Modelo de Avaliação de Homeostasia) e mais recentemente o índice QUICKI (Índice de Controlo de Sensibilidade à Insulina) (Dib, 2005).

O índice HOMA-IR (desenvolvido por Matthews, 1985) avalia em condições de jejum, a capacidade da insulina impedir a produção de glicose no fígado, ou seja, a insulino-resistência hepática. Como tal, define-se como o quociente do produto da concentração da insulina ( $I_0$ , em  $\mu\text{U/ml}$ ) e da glicose ( $G_0$ ,  $\text{mmol/L}$ ), no sangue em jejum, por uma constante (22,5), (equação, III.1) e é utilizado como medida da sensibilidade à insulina (Bonora *et al*, 2000).

$$\text{HOMA-IR} = (I_0 \times G_0) / 22,5 \quad \text{[III.1]}$$

A técnica do clamp, considerada como a técnica de excelência para a determinação da resistência à insulina, determina a glicose total disponível, mediante a infusão de glicose em condições controladas, ou seja, reflecte a insulino-resistência periférica (Bonora e colaboradores, 2000). Embora seja um bom método para determinar a sensibilidade à insulina ou a insulino-resistência, não é uma técnica facilmente aplicável, porque é necessário submeter o indivíduo a uma infusão de insulina e captação de amostras de sangue durante um período de três horas com reajustamento da glicose, uma vez que se pretende medir directamente o efeito promovido pela insulina, na utilização de glicose em condições estacionárias.

Segundo um estudo efectuado (Bonara e colaboradores, 2000), em que se correlacionou o índice HOMA-IR com a técnica do clamp euglicémico, na determinação da

sensibilidade à insulina, os dados obtidos apontam para a existência de uma correlação forte e semelhante entre indivíduos diabéticos e não diabéticos (0,70 *versus* 0,75), homens e mulheres (0,80 *versus* 0,80), indivíduos com idades inferiores e superiores a 50 anos (0,80 *versus* 0,83), obesos e não obesos (0,77 *versus* 0,80) e hipertensos e normotensos (0,76 *versus* 0,79).

Chubb e colaboradores (2005) também utilizaram o HOMA-IR quando estudaram as interações entre a função tiroidea (Tireostimulina hipofisária - TSH), a sensibilidade à insulina e a concentração de lípidos (colesterol total, colesterol HDL e triglicéridos), em indivíduos diabéticos (sem terapêutica oral). Tendo verificado uma correlação fortemente positiva entre a TSH e os parâmetros lipídicos associados a risco cardíaco, quer nos indivíduos com sensibilidade à insulina diminuída quer indivíduos com elevada sensibilidade à insulina. Sendo que o efeito foi mais forte para factores de risco lipídico associados à insulino-resistência. Concluindo-se que a relação entre a função tiroidea e a sensibilidade à insulina é um importante contribuidor para a dislipidémia do diabético.

Anos mais tarde, Katz e seus colaboradores (2000) propuseram outro índice para quantificar a sensibilidade à insulina, o índice QUICKI, considerando-se um excelente índice da insulino-resistência quando comparado com a técnica do clamp, num estudo que envolveu maioritariamente indivíduos não diabéticos.

O índice QUICKI é um método simples e reproduzível que pode ser útil para a determinação da sensibilidade à insulina, sendo definido pelo inverso da soma do logaritmo da insulinémia ( $I_0$ , em  $\mu\text{U/ml}$ ) e do logaritmo da glicémia ( $G_0$ , em  $\text{mg/dL}$ ), em jejum (equação, III.2) (Dib, 2005). Pela facilidade de realização e baixo custo, este método também tem sido muito utilizado em diferentes estudos.

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (I_0) + \log (G_0)] \quad \text{[III.2]}$$

Foi efectuado um estudo que teve como objectivo avaliar a presença de resistência à insulina em 26 mulheres portadoras de hiperandrogenismo clínico (estabelecido pela excessiva acção androgénica, hirsutismo, acne, seborreia, alopecia e obesidade) e ou laboratorial (alteração dos níveis séricos dos androgénios), em que foi utilizado o índice QUICKI (Azevedo, 2005).

Yared e colaboradores (2005) também utilizaram o QUICKI, quando estudaram o efeito da pravastatina na sensibilidade à insulina e nos níveis de leptina e de adiponectina, em 40 indivíduos não diabéticos saudáveis. A pravastatina (estatina) é uma terapêutica indicada na hipercolesterolemia, isolada ou associada à hipertrigliceridemia, trata-se de um inibidor da redutase da HMG COA (hidroximetilglutaril-coenzima A) que inibe a síntese intracelular de colesterol, por inibição competitiva com a enzima, constituindo, pelo seu mecanismo de acção, um marco farmacológico na terapêutica das hiperlipidemias. O seu efeito fundamental é reduzir o colesterol total e a LDL-colesterol, de forma mais atenuada reduz os triglicéridos e de forma discreta, aumenta a HDL-colesterol (Sagreira, 2002). Verificou-se que ao fim de 12 semanas de tratamento com 40 mg de pravastatina, os indivíduos não apresentaram alterações no índice QUICKI nem nos níveis de leptina e adiponectina. Além disso, os resultados evidenciaram a importância do sexo e do IMC na determinação de adiponectina e de leptina. Sendo que a adiponectina também apresentou relação com o índice QUICKI, enquanto que com a leptina não foi encontrada relação.

Recentemente, Correia e colaboradores (2006) propuseram-se avaliar a variação da insulino-resistência (calculando os índices de sensibilidade à insulina: Razão glicose/Insulina, índices HOMA-IR e QUICKI) e de outros parâmetros (bioquímicos, tensão arterial, IMC) em 50 mulheres obesas ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) submetidas a cirurgia bariátrica, em virtude do tecido adiposo segregar adipocinas que vão actuar nas células alvo da insulina, causando resistência à acção da mesma, uma vez que estas células respondem

de forma insuficiente aos níveis normais de insulina circulante. Tendo concluído que não houve relação entre a perda de peso e a resistência à insulina, apesar da perda de peso se ter verificado juntamente com a diminuição da resistência à insulina, o que sugere que os mecanismos envolvidos na resistência à insulina são complexos e sujeitos a grande variabilidade inter-individual. Por outro lado, foi observada relação entre a melhoria da resistência à insulina e do perfil lipídico, o que é de valorizar na redução do risco de diabetes e doenças cardiovasculares.

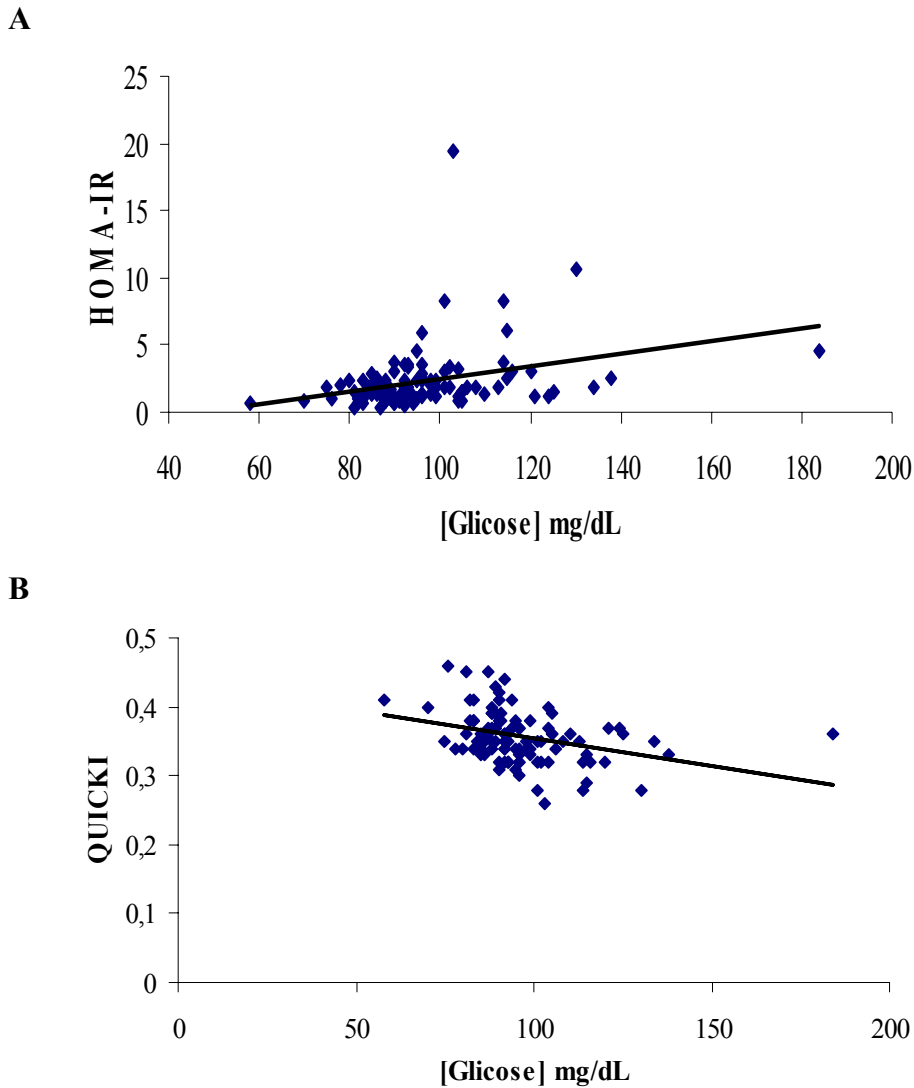
A insulino-resistência assume um papel fundamental na fisiopatologia da diabetes tipo 2, e também na hipertensão arterial, dislipidémias e na aterosclerose em geral (Bonora, 2000). Assim, a avaliação da resistência à insulina é de grande utilidade quando se pretende: identificar indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes tipo 2, quando existem dúvidas em relação ao tipo de diabetes (diabetes tipo 2 apresenta maior resistência à insulina) e por último para caracterizar etiopatogenicamente algumas patologias como: síndrome de ovário poliquístico, hipertensão arterial e dislipidémias, e desta maneira orientar adequadamente a suas terapêuticas (Bonora, 2000).

Após proceder-se ao cálculo dos índices de resistência à insulina, utilizando as fórmulas HOMA-IR e QUICKI, a partir dos valores de glicémia e insulinémia em jejum, em todos os indivíduos participantes no presente estudo, estabeleceram-se comparações das correlações entre os índices HOMA-IR e QUICKI com a glicose, insulina, péptido C, colesterol total e triglicéridos.

### **III.13.1. Relação da glicémia com os índices HOMA-IR e QUICKI**

As correlações encontradas entre os índices HOMA-IR e QUICKI com a glicose ( $r=0,31$  e  $r=0,34$ ) (Figura III.16.) não estão de acordo com um estudo efectuado (Pereira, 2003), em que foi estudada a sensibilidade à insulina em 14 indivíduos diabéticos da região

do Algarve, em que também se correlacionou os mesmos índices com a glicose e se obteve uma boa correlação ( $r=0,77$  e  $r=0,73$  respectivamente).

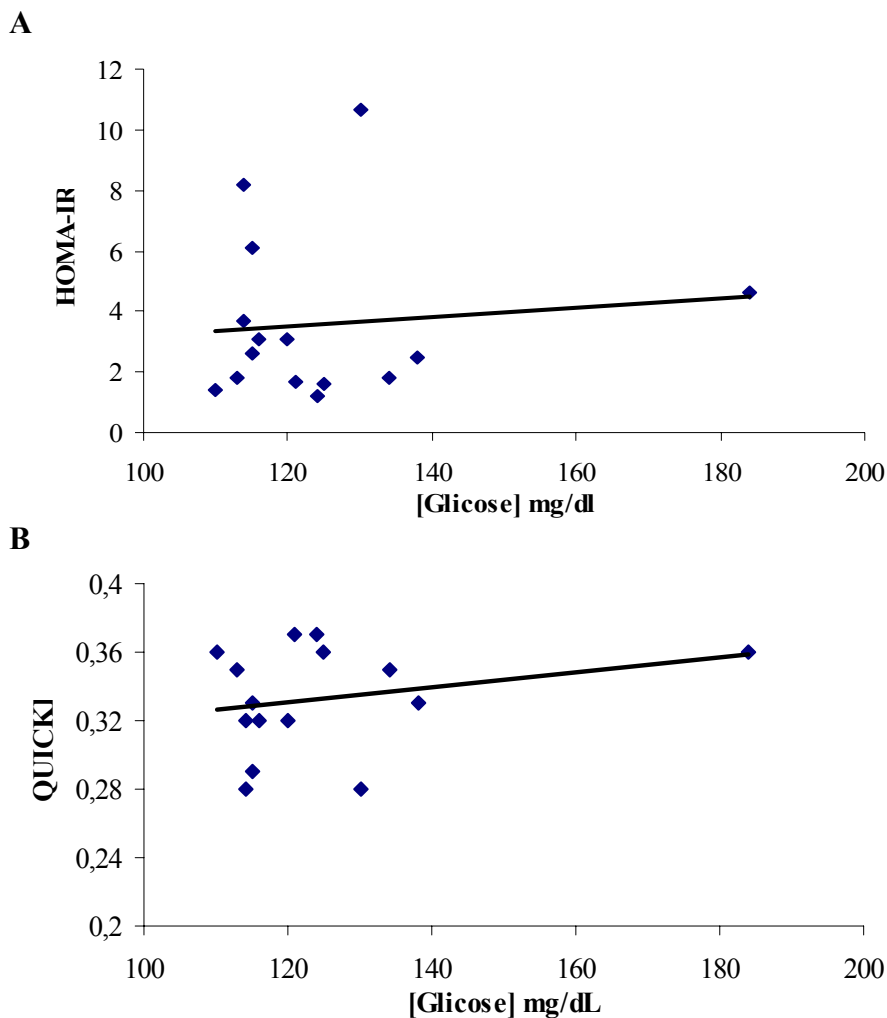


**Figura III.16.** (A) Correlação entre o índice HOMA-IR e a glicose em jejum ( $r=0,31$ ), calculada a partir dos 100 indivíduos. (B) Correlação entre o índice QUICKI e a glicose em jejum ( $r=0,34$ ), calculada a partir dos 100 indivíduos. O HOMA-IR e o QUICKI foram determinados a partir dos níveis de glicose e insulina em jejum.

As correlações encontradas entre os índices HOMA-IR e QUICKI com a glicose ( $r=0,31$  e  $r=0,34$ ) (Figura III.16.) não estão de acordo com um estudo efectuado (Pereira, 2003), em que foi estudada a sensibilidade à insulina em 14 indivíduos diabéticos da região do

Algarve, em que também se correlacionou os mesmos índices com a glicose e se obteve uma boa correlação ( $r=0,77$  e  $r=0,73$  respectivamente).

Na presente população, também não se verificou uma boa correlação entre estes índices e a glicose, nos indivíduos que apresentaram hiperglicémia (Figura III.17.), sugerindo que valores mais elevados de glicose não significam necessariamente maior resistência à insulina.



**Figura III.17.** (A) Correlação entre o índice HOMA-IR e a glicose em jejum ( $r=0,31$ ), nos indivíduos com hiperglicémia. (B) Correlação entre o índice QUICKI e a glicose em jejum ( $r=0,34$ ), nos indivíduos com hiperglicémia. O HOMA-IR e o QUICKI foram determinados a partir dos níveis de glicose e insulina em jejum ( $n=14$ ).

Também existem resultados controversos no que diz respeito à validação do QUICKI quando se tratou de avaliar alterações na insulino-resistência durante o exercício físico (Glen e colaboradores, 2001). Um outro investigador descreveu a baixa validação do QUICKI em indivíduos não diabéticos e com peso normal, como tal, Yokoyama e colaboradores (2003) pretenderam investigar se o QUICKI é um substituto do índice de sensibilidade à insulina nos indivíduos com diabetes tipo 2 com obesidade moderada (n=45) e com peso normal (n=76) e em indivíduos saudáveis (n=29), em comparação com a técnica do Clamp. O segundo objectivo foi comparar a validação do inverso do índice HOMA-IR ( $1/\text{HOMA-IR}$ ) com o índice QUICKI com o propósito de se obter um índice que seja facilmente determinado na prática clínica. Concluindo-se que o QUICKI e o inverso do HOMA-IR podem ser índices simples de resistência à insulina, tanto nos indivíduos com peso normal como nos indivíduos que apresentam obesidade moderada, com diabetes tipo 2, mas que devem ser interpretados com precaução devido ao elevado grau de variação comparado com a técnica do clamp. O inverso do HOMA-IR é mais conveniente em várias situações clínicas, pois a sua validação não é inferior ao QUICKI.

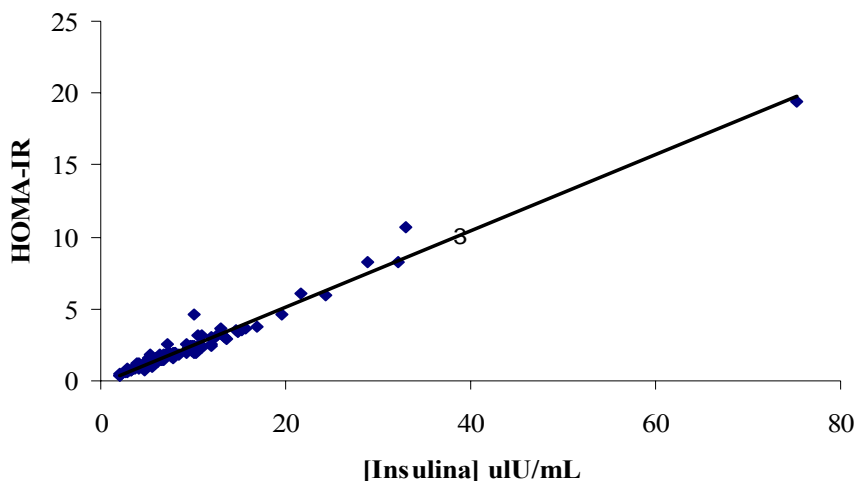
À semelhança do que se observou quando se determinou a relação entre os dois índices e a glicose na totalidade dos indivíduos, também não se verificou uma boa correlação entre estes índices e a glicose, nos indivíduos que apresentaram hiperglicémia (Figura III.17.), sugerindo que valores mais elevados de glicose não significam necessariamente maior resistência à insulina.

### **III.13.2. Relação da insulina com os índices HOMA-IR e QUICKI**

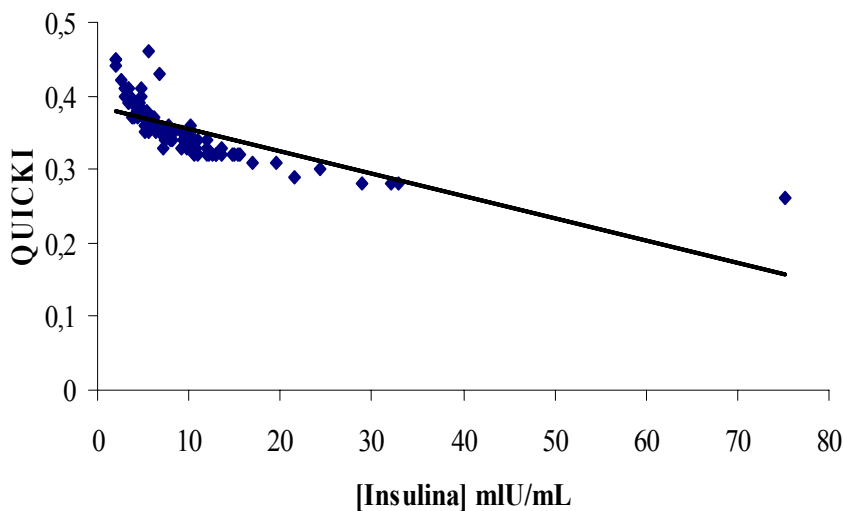
Um dos elementos para diagnosticar a insulino-resistência é a existência de uma insulinémia em jejum igual ou superior a  $16,7 \mu\text{U/l}$ , sendo que neste estudo apenas 8% dos indivíduos se encontram nesta situação.

Analisando a variação dos índices HOMA-IR e QUICKI com a insulina (Figura III.18.), verifica-se que a correlação do índice HOMA-IR com a insulina é superior (0,98) à correlação obtida com o índice QUICKI (0,71) e que estas correlações são mais elevadas do que os índices de correlação encontrados com a glicose (Figura III.16.). No entanto, utilizando o índice QUICKI, parecem existir duas populações distintas (III.18.B) que parecem justificar a correlação obtida.

**A**



**B**



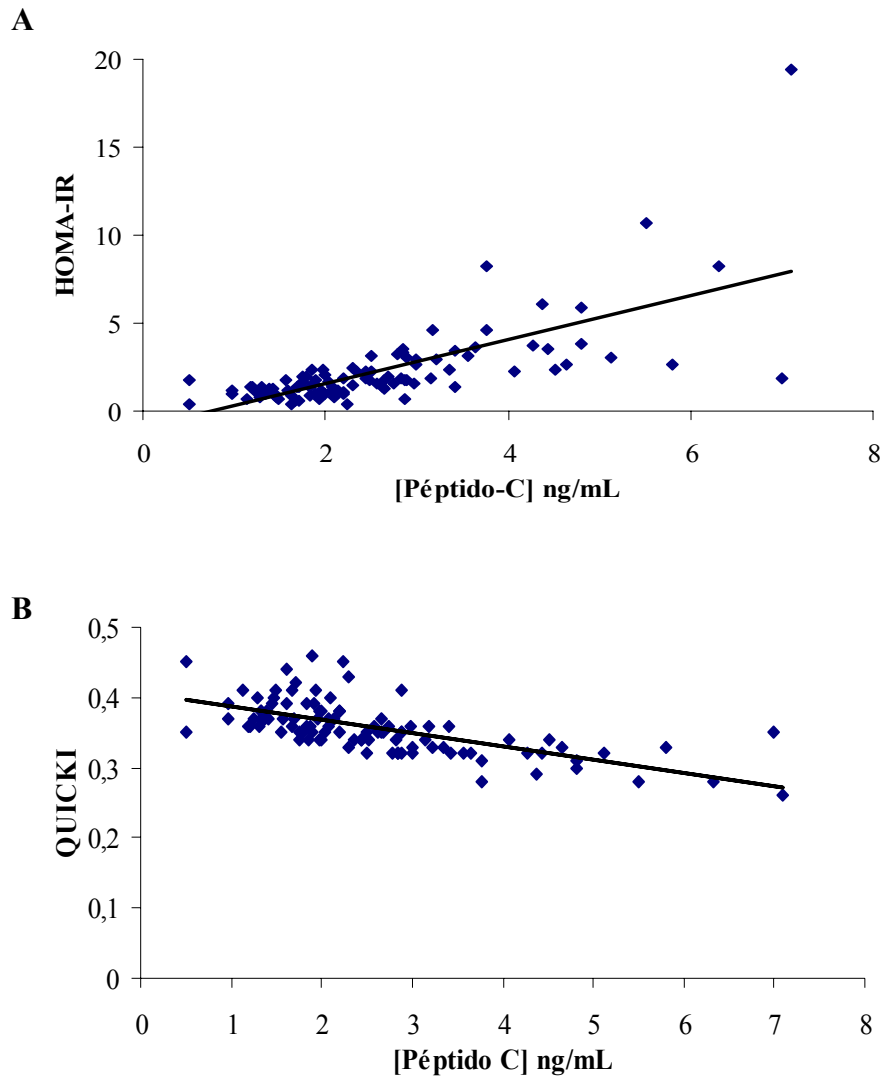
**Figura III.18.** (A) Correlação entre o índice HOMA-IR e a insulina em jejum ( $r=0,98$ ), calculado em todos os dadores participantes no estudo. (B) Correlação entre o índice QUICKI e a insulina em jejum ( $r=0,71$ ), calculado em todos os dadores participantes no estudo. O HOMA-IR e o QUICKI foram determinados a partir dos níveis de glicose e insulina em jejum.

Os valores encontrados, estão de acordo com um trabalho efectuado (Pereira, 2003), em que foi estudada a sensibilidade à insulina em 14 indivíduos diabéticos da região do Algarve, sendo obtida uma correlação do índice HOMA-IR com insulina (0,90) ligeiramente superior à correlação do índice QUICKI (0,83). Podemos ainda referir, que a correlação do índice HOMA-IR com a insulina, obtida no presente trabalho ( $r=0,98$ ), é idêntica à encontrada no outro estudo (Pereira, 2003), e que a correlação existente entre o índice QUICKI e a insulina neste também é semelhante ( $r=0,71$ ). Verifica-se que em ambos os índices, o aumento da insulina em circulação traduz-se na diminuição da sensibilidade dos tecidos à acção da mesma.

### **III.13.3. Relação do péptido C com os índices HOMA-IR e QUICKI**

Analisou-se também a relação do péptido C com os índices HOMA-IR e QUICKI. À semelhança da relação encontrada entre a insulina com o índice HOMA-IR ( $r=0,98$ ) e o índice QUICKI ( $r=0,71$ ), observou-se também uma correlação relativamente alta entre o péptido C com o valor de HOMA-IR ( $r=0,69$ ) e o valor de QUICKI (0,71) (Figura III.19.), sendo indiferente a utilização de um ou outro índice, uma vez que ambos se relacionam bem com o valor de péptido C. Deste modo, o aumento da concentração de péptido C em circulação traduz-se na diminuição da sensibilidade dos tecidos à acção da insulina.

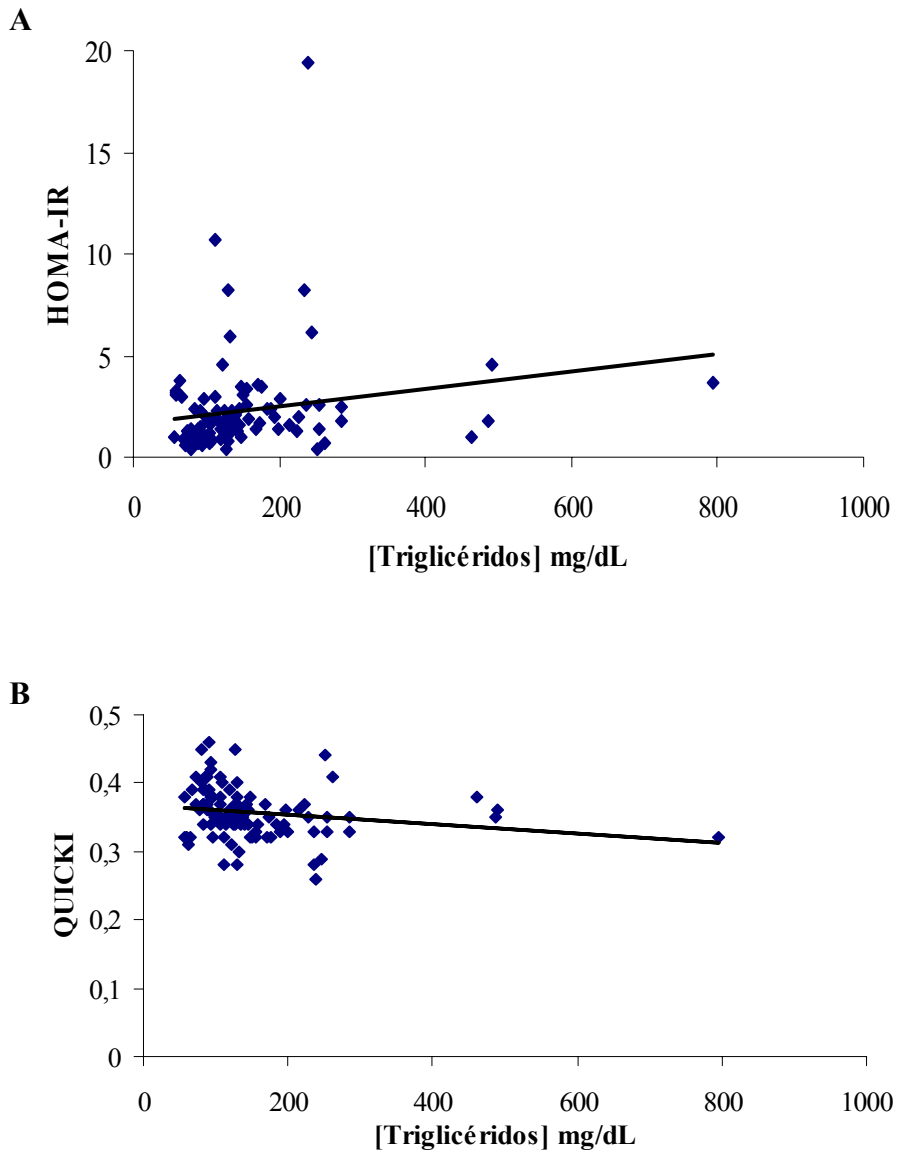
Fazendo uma revisão da literatura, não foram encontrados estudos que correlacionassem o péptido C com os índices HOMA-IR e QUICKI. Na realidade a maioria dos estudos relaciona a insulina com estes índices (Pereira, 2003; Abdala, 2006).



**Figura III.19.** (A) Correlação entre o índice HOMA-IR e o péptido C em jejum ( $r=0,69$ ), calculado em todos os dadores participantes no estudo. (B) Correlação entre o índice QUICKI e o péptido C em jejum ( $r=0,71$ ), calculado em todos os dadores participantes no estudo. O HOMA-IR e o QUICKI foram determinados a partir dos níveis de glicose e insulina em jejum.

#### III.13.4. Relação dos triglicéridos com os índices HOMA-IR e QUICKI

Atendendo a que uma concentração de triglicéridos igual ou superior a 150 mg/dL, associada a outros factores, atrás referidos, é determinante para diagnosticar a resistência à insulina, analisou-se também a correlação existente entre os índices HOMA-IR e QUICKI relativamente aos triglicéridos (Figura III.20).



**Figura III.20.** (A) Correlação entre o índice HOMA-IR e triglicéridos em jejum ( $r=0,18$ ), calculada a partir dos 100 indivíduos. (B) Correlação entre o índice QUICKI e triglicéridos em jejum ( $r=0,18$ ), calculada a partir dos 100 indivíduos. O HOMA-IR e o QUICKI foram determinados a partir dos níveis de glicose e insulina em jejum.

Os dados obtidos não foram concordantes com o estudo efectuado em doentes 14 doentes diabéticos da região do Barlavento Algarvio (Pereira, 2003) em que foi obtida uma boa correlação entre os triglicéridos e os índices HOMA-IR ( $r=0,74$ ) e QUICKI ( $r=0,55$ ). O mesmo não acontece comparativamente a outro estudo (Abdala e colaboradores, 2006) em que foram avaliados o perfil lipídico, o nível de insulina basal, glicose, índice HOMA-

IR e correlacionados com o grau de obesidade, gordura visceral, sexo e idade em doentes do sexo feminino portadoras de diferentes graus de obesidade. Pois, à semelhança do presente estudo foi obtida uma baixa correlação ( $r=0,21$  e  $r=0,32$ , respectivamente), entre os triglicéridos e o HOMA-IR, no grupo de indivíduos ( $n = 24$ ) com IMC que variou entre 35 a 39,8 kg/m<sup>2</sup>; e entre os mesmos parâmetros, no grupo de indivíduos ( $n = 21$ ) com um IMC que variou de 40 a 57,8 kg/m<sup>2</sup>. Embora a obesidade se relacione com a diabetes tipo 2, também não foram encontradas correlações entre os níveis de glicémia, insulina e o índice HOMA-IR em qualquer dos grupos estudados.

Em estudos anteriores (McGarry, 2002), verificou-se que a elevação dos níveis de triglicéridos ao longo de umas horas, induziu uma diminuição significativa na captação de glicose, mediada pela insulina, no músculo esquelético de indivíduos saudáveis. No entanto, não é claro que os próprios triglicéridos actuem como marcadores para outras entidades derivadas dos ácidos gordos, tais como acil-CoA, que têm impacto negativo na captação celular de glicose, mediada pela insulina.

Embora, níveis elevados de triglicéridos surjam associados ao desenvolvimento da resistência à insulina, verifica-se no presente estudo, uma correlação reduzida entre a sua concentração e os índices HOMA-IR ( $r=0,18$ ) e QUICKI ( $r=0,18$ ), sendo os seus valores exactamente iguais. O que significa que não houve diminuição da sensibilidade à insulina para valores mais elevados de triglicéridos, na população analisada, não se encontrando associação entre estes parâmetros. Estes resultados sugerem que a resistência à insulina é multifactorial e que os mecanismos envolvidos são complexos e sujeitos a uma grande variabilidade inter-individual, sendo necessário uma melhor compreensão desses factores.

Neste sentido, foi descrito recentemente um novo mecanismo de controlo da sensibilidade à insulina (referido por Macedo e Lutt, divulgando a hipótese que a secreção/acção de HISS (substância hepática sensibilizadora da insulina) é máxima que

após uma refeição e mínima no estado de jejum quando a sua acção não é necessária nem desejável. Deste modo, no estado pós-prandial vai ocorrer activação de um reflexo parassimpático hepático, libertando-se acetilcolina que por sua vez vai actuar nos receptores muscarínicos do tipo MI no fígado levando à síntese de monóxido de azoto que em conjunto com o glutathione hepático vai promover a subsequente libertação de HISS. Seguidamente esta substância actua no músculo esquelético, mas não no fígado ou intestino, potenciando a acção da insulina na captação e armazenamento de glicose. Entende-se que qualquer comprometimento da acção de HISS resulta numa condição de resistência à insulina. Assim, o reflexo parassimpático hepático e a hipótese de HISS revela-se uma nova forma de abordar o paradigma da resistência à insulina, permitindo inclusivamente novas formas de actuação farmacológica e novos métodos de diagnóstico.

**Tabela III.6.** Correlação entre os índices HOMA-IR e QUICKI com a glicose, insulina, péptido-C e triglicéridos (n=100).

Índices	Glicose	Insulina	Péptido C	Triglicéridos
HOMA-IR	0,31	0,98	0,69	0,18
QUICKI	0,34	0,71	0,71	0,18

Analisando a tabela, a insulina foi o parâmetro que apresentou melhor correlação com os índices HOMA-IR (0,98) e QUICKI (0,71). O péptido-C, também apresentou uma boa correlação com os dois índices (HOMA-IR: 0,69, QUICKI: 0,71), sendo que, o valor obtido entre o QUICKI e o péptido-C, e o QUICKI e a insulina, é exactamente igual. O mesmo não aconteceu com a glicose e os triglicéridos, estes parâmetros não apresentaram correlação com ambos os índices (Tabela III.6.), o que não seria de esperar, uma vez que níveis elevados de glicose e triglicéridos, surgem associados ao desenvolvimento de

resistência à insulina. Observa-se ainda que é indiferente a aplicação do índice HOMA-IR ou do índice QUICKI, quando se pretende determinar a relação entre insulino-resistência e os referidos parâmetros, uma vez que os resultados obtidos são idênticos para os dois índices, o que está de acordo com a literatura, quando refere que se podem utilizar ambos os índices, aqui analisados (Dib, 2005; Correia e colaboradores, 2006).

**Tabela III.7.** Correlações entre os vários parâmetros e a glicose, na totalidade dos indivíduos em estudo e nos 14 indivíduos com glicémias elevadas.

<b>Parâmetros Bioquímicos</b>	<b>Glicose (na totalidade dos indivíduos)</b>	<b>Glicose (nos 14 indivíduos com hiperglicémia)</b>
<b>Hemoglobina Glicada A<sub>1c</sub></b>	0,72	0,91
<b>Frutosamina</b>	0,27	0,55
<b>Colesterol Total</b>	0,27	0,05
<b>Triglicéridos</b>	0,39	0,20
<b>Insulina</b>	0,16	0,07
<b>Péptido C</b>	0,15	0,07
<b>HOMA-IR</b>	0,31	0,10
<b>QUICKI</b>	0,34	0,25

Quando se analisa o grau de correlação obtido entre os diferentes parâmetros estudados e a glicose (Tabela III.7.), verifica-se que a hemoglobina glicada é o parâmetro que melhor se relaciona com a glicose, enquanto todos os outros apresentaram correlações baixas, quer estejamos a referir-nos à totalidade dos indivíduos ou apenas aos que apresentaram valores de glicose elevados. À excepção da frutosamina que embora não tenha apresentado correlação com a glicose nos 100 indivíduos estudados ( $r=0,27$ ), a correlação aumentou ( $r=0,55$ ) quando analisada nos dadores com glicose elevada ( $n=14$ ).

#### **IV. Conclusões**

1) Dos 100 dadores benévolos de sangue (65% acima dos 40 anos), verificou-se através do questionário, que 61% dos indivíduos, apresentavam um ou mais familiares directos (pai, mãe, irmãos) com diabetes. Se acrescentarmos, a esta situação a inactividade física (69% dos indivíduos não tem por hábito praticar exercício físico) e a hipertensão arterial (38% dos indivíduos apresenta valores superiores a 140/90) nesta população, o risco de diabetes, para além de doenças cardiovasculares é certamente elevado.

2) Contudo, apenas 14% dos indivíduos (100) apresentaram níveis de glicémia elevados visto tratar-se de uma população saudável. No entanto, 14% representa uma parte significativa (315 indivíduos) do grupo total de dadores (2250), que se dirigiram ao serviço no período em que o estudo foi efectuado (entre Setembro e Dezembro de 2004).

3) Para além de se averiguar o número de indivíduos que apresentam níveis de glicémia elevados, foi também avaliado o perfil lipídico dos mesmos, bem como a importância de outros parâmetros, tais como, frutossamina e hemoglobina glicada, que se mostraram muito úteis na caracterização da população estudada, demonstrando a sua relação com a glicose.

4) A hemoglobina glicada revelou-se um parâmetro útil na monitorização do controlo da glicémia, visto ter apresentado uma correlação francamente positiva com a glicose, tanto na totalidade dos indivíduos ( $r=0,72$ ), como nos indivíduos com valores elevados ( $r=0,91$ ), de glicose.

5) A maioria dos dadores (73%) apresentou níveis de colesterol total elevados ( $> 190$  mg/dL), ainda associado à hipercolesterolemia, surge o facto de 45% destes indivíduos apresentarem níveis de colesterol LDL também aumentados ( $>130$  mg/dL) e 22% um índice aterogénico  $>5$ . O que significa que grande parte da população estudada apresenta elevado risco de aterosclerose, pois além de apresentarem hipercolesterolemia, que por si

só constitui um factor determinante, ainda manifestam aumento do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade sendo estas fortemente aterogénicas e dos triglicéridos (31%). No entanto, apenas 6% dos indivíduos apresentou níveis de colesterol HDL inferiores a 40 mg/dL, o que é vantajoso, na medida em que exerce um efeito cardioprotector.

6) A população em análise apresentou diversos factores de risco de patologias como a diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.

7) Embora os metabolismos da glicose e dos lípidos estejam estritamente relacionados,

não se observou correlação significativa entre a glicose e o colesterol total, cHDL, cLDL e triglicéridos, quando determinada, em toda a população estudada e nos indivíduos que apresentaram hiperglicémia.

8) Não se observou correlação entre a insulina e o péptido C, com a glicose, mas verificou-se uma correlação francamente positiva (0,70) entre o péptido C e a insulina. A relação entre o péptido e a insulina vem confirmar que o péptido C é um testemunho valioso da secreção de insulina.

9) Verificou-se que o HOMA-IR e o QUICKI se relacionam melhor com a insulina ( $r = 0,98$  e  $r = 0,71$ , respectivamente) e com o péptido C ( $r = 0,69$  e  $r = 0,71$ , respectivamente), do que com a glicose ( $r = 0,31$  e  $r = 0,34$ , respectivamente) e triglicéridos ( $r = 0,18$  e  $r = 0,18$ , respectivamente). Não havendo diferença significativa entre os valores obtidos pelos dois índices, o que sugere que é indiferente usar um ou outro, quando se pretende identificar e controlar o desenvolvimento da resistência à insulina, uma vez, que ambos são métodos simples e práticos e originam resultados idênticos.

## **V. Considerações Finais e Perspectivas Futuras:**

Considera-se imprescindível um acompanhamento eficaz para esta população devido à presença de factores de risco para a diabetes tipo 2 e doença cardiovascular e cerebrovascular.

Seria importante a introdução de novos parâmetros bioquímicos adicionalmente às análises obrigatórias para dadores de sangue, sobretudo nos indivíduos a partir da meia idade e ou naqueles que apresentam situações de risco (obesidade, hipertensão arterial, familiares directos com diabetes), no sentido de identificar e controlar estes distúrbios metabólicos e as complicações que daí advêm e que tantos custos directos e indirectos acarretam à nossa sociedade. Abreviando mais vale prevenir do que tratar as doenças coronárias e as complicações tardias da diabetes.

Um acompanhamento sistemático a esta população de dadores de sangue que apresenta: hipertensão arterial, alterações dos níveis de glicose e do perfil lipídico, não praticante de exercício físico e com antecedentes familiares de diabetes; visando a prevenção e controlo de factores de risco cardiovascular e da diabetes associados, como a manutenção do peso normal, prática de exercício físico regular, tensão arterial controlada e níveis de glicose e dos parâmetros do perfil lipídico controlados.

Planeamento de actividades educativas, pretendendo a consciencialização dos dadores sobre as medidas de promoção da saúde em geral.

Programação de atendimento multiprofissional e interdisciplinar ao dador de sangue, com o objectivo destes se sentirem motivados a controlar o seu estado de saúde e, simultaneamente continuar a doar o seu sangue e manterem-se fidelizados a este serviço.

## VI. Referências Bibliográficas

- ✓ Abdala L., Costa S., Vaz R., Naves I., Casulari L.; Níveis de Lipoproteínas e Insulino-Resistência em Pacientes Obesos, Acedido em 06 de Setembro de 2006, URL: [www.sabinonline.com.br](http://www.sabinonline.com.br).
- ✓ American Diabetes Association, Diabetes Care, 2002.
- ✓ American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care, 2007.
- ✓ Azevedo, G., Maranhão, T., Soares, E., Oliveira, S., Galvão, T.; Resistência Insulinica em Pacientes com Hiperandrogenismo: Correlação com Fatores Clínico-Laboratoriais, acedido em 03 de Julho de 2005, URL: <http://www.portaldeginecologia.com.br/modules>.
- ✓ Azevedo, M.; Bioquímica da Diabetes, Diabetologia Clínica, 3ª Edição, Cap. 2: 17-25, 2002.
- ✓ Bachorik, P., Rifkind, B., Kwiterovich, P.; Henry, J., Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais, 19ª edição, editora Manole LTDA, Volume 2, Cap.1:208-236, 1999.
- ✓ Barbas, J.; Nefropatia diabética, Diabetologia Clínica, 3ª Edição, Cap. 21:277-295, 2002.
- ✓ Barreto, J.; Colombo, F.; Lopes, H.; Hipertensão Arterial e Obesidade: Causa Secundária ou Sinais Independentes da Síndrome Plurimetabólica?, Revista Brasileira Hipertensão, 9: 174-184, 2002.
- ✓ Bem, A., Kunde, J.; A Importância da Determinação da Hemoglobina Glicada no Monitoramento das Complicações da Diabetes Mellitus, Jornal Brasileiro de Patologia Médica, 42: 185-191, 2006.

- ✓ Bial, Cardiol, livro informativo de medicamento, 1997.
- ✓ BioMérieux, Colesterol RTU<sup>®</sup>, folheto informativo de reagente, 2003. (a)
- ✓ BioMérieux, Glucose RTU<sup>®</sup>, folheto informativo de reagente, 2003. (b)
- ✓ BioMérieux, Triglicérides Enzimatique PAP 1000, folheto informativo de reagente, 2003. (c)
- ✓ Bonora, E., Tarher, G., Alberiche, T., Bonadonna, R., Saffiani, F. Zenere, M. Monauni, T., Muggeo, M.; El “Homeostasis Model Assessment” se correlaciona com la técnica del clampeo glucémico en la evaluación de la sensibilidad insulínica, *Diabetes Care* 23:57-63, 2000.
- ✓ Bowen, R.; acedido em 06 de Agosto de 2007, URL: <http://www.vivocolostate.edu/books>.
- ✓ Calado, J.; A Genética na Diabetes Mellitus, *Diabetes - Viver em Equilíbrio*, 25:22-23, 2003.
- ✓ Caldeira, J., Duarte, R.; Exercício Físico, *Diabetologia Clínica*, 3<sup>a</sup> Edição, Cap. 7: 88-95, 2002.
- ✓ Campos, S.; Hemoglobina Glicosilada, *Medicina avançada*, acedido em 10 de Outubro de 2004, URL:<http://www.labfa.com.br/texto-infhemoglobina.htm>.
- ✓ Cardoso, S.; Diabetes Mellitus em Portugal – Nota Epidemiológica, *Revista Portuguesa de Diabetes*, 3: 39-40, 2006.
- ✓ Chandalia, H., Krishnaswamy, P.; Glycated Hemoglobin, *Current Science*, 83:1522-1532, 2002.

- ✓ Chubb, A., Davis, A., Davis, M.; Interaccions between Thyroid Function, Insulin sensitivity and serum Lipid Concentrations: The Fremantle Diabetes Study, *Journal Clin Endocrinology Metabolism*, 54:947-951, 2005.
- ✓ Cohen, M., Holme,s Y., Chenier, T., Joiner, C.; Discordance Between HbA1c and Fructosamine, *Diabetes Care*, 26:163-167, 2003.
- ✓ Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas; Uniformização de Requisitos para Manuscritos Destinados a publicação em Revistas Biomédicas, *Revista de Medicina Transfusional*, 0:1-29, 1999.
- ✓ Correia,L.; Os Riscos da Obesidade, *Revista Diabetes - Viver em Equilíbrio*, 23:26, 2002.
- ✓ Correia, L.; Estudo Epidemiológico da Diabetes em Portugal, *Revista Portuguesa de Diabetes*, 1:31-32, 2006.
- ✓ Correia, F., Miranda, M., Freitas, P., Silva, J., Gomes, S., Poínhos, R., Oliveira, P., Pinhão, S., Carvalho, D., Medina, L; Variação da Insulino-resistência e de Outros Parâmetros numa Amostra de Obesas Submetidas a Cirurgia Bariática, *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2: 106, 2006.
- ✓ Davidson, M., Jacobson, T.; acedido em 08 de Agosto de , URL: <http://medscape.elmundo.es/medscape/terapeuticas/26/documentos/images/2figura02.jpg>.
- ✓ Dib, S.; Acedido em 03 de Julho de 2005, URL: <http://www.institutofleury.org.br/site/calandra>.
- ✓ Dieusaert, P; Como Prescrever e Interpretar um Diagnóstico Laboratorial, *Guia Prático de Análises Médicas*, 2ª edição, Andrei Editora Lda, 2001.

- ✓ Direcção Geral de Saúde; Actualização dos Critérios de Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus, Circular Normativa nº 09/DGCG,2002.
- ✓ Directiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Janeiro de 2003, Revista de Medicina Transfusional ABO, 21: 15-27, Março de 2005.
- ✓ Directiva 2004/33/CE da Comissão de 22 de Março de 2004, Revista de Medicina Transfusional ABO, 21: 29-46, Março de 2005.
- ✓ DPC, Immulite 2000, Insulin, folheto informativo de reagente, 2003. (a)
- ✓ DPC, Immulite 2000, C Peptide, folheto informativo de reagente, 2003. (b)
- ✓ Drexel, H. ; Is Atherosclerosis in Diabetes and Impaired Fasting Glucose Driven by Elevated LDL Cholesterol or by Decreased HDL Cholesterol?, Diabetes Care 28 (1): 108-114, 2005.
- ✓ Duarte, R.; Diabetologia Clínica, 3ª edição, Lidel-edições técnicas, Cap.5: 57-77, 2002.
- ✓ Duarte, R.; Ecos da Reunião Anual da EASD, Revista portuguesa de Diabetes, 4:43-48, 2006.
- ✓ Duarte, J.; Novas Guidelines para o Controlo da Hiperglicémia na Diabetes Tipo 2, Revista portuguesa de Diabetes, 3: 30-32, 2006.
- ✓ Ducluzeau, P., Fletcher, L., Vidal, H., Laville, M., Tavaré, J.; Molecular Mechanism of Insulin-stimulated Glucose Uptake in Adipocytes, Diabetes & Metabolism, 28:85-92.
- ✓ Emancipator, K.; Kent Lewandrowski Clinical Chemistry – Laboratory Management & Clinical Correlations, Cap.38:561-564, 2002.

- ✓ Federação Internacional de Diabetes, 03 de Agosto de 2007, URL: [www.mds-brasil.com/.../patients/diab-01.jpg](http://www.mds-brasil.com/.../patients/diab-01.jpg).
- ✓ Fernandes, S.; Níveis de Péptido Natriurético tipo B (BNP) em doentes diabéticos, Relatório de Estágio de Licenciatura em Bioquímica, 2005.
- ✓ Flumignan, I.; A Glicose, a Hemoglobina Glicosilada e a Frutosamina na Avaliação da Diabetes, acedido em 06 de Setembro de 2006, URL: <http://www.flumignano.médicos.com/Educa-saúdeflash/HBAICFRUTOSAMINA,htm>.
- ✓ Fogli, J.; Measuring Insulin Resistance, What We Are Really Measuring?, Nuticion Research News, 8, 2002.
- ✓ Foster, D.; Diabetes Mellitus, Harrison's Princípios de Medicina Interna, 14ª Edição, Cap.334:2341-2365, 2000.
- ✓ Duncan, G., Hutson, A., Stacpoole, P.; QUICKI Does Not Accurately Reflect Changes in Insulin Sensitivity with Exercise Training, The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(9):4115-4119, 2001.
- ✓ Gonçalves, A., Gimenez, S.; Caracterização da Prática de Exercício Físico em Doentes Diabéticos Tipo 2: Estudo em Dois Centros de Saúde, Revista Portuguesa de Diabetes, 4: 15-20, 2006.
- ✓ Gouthan, R.; Insulin Resistance Syndrome, Revista American Family Physician, 63: 1159-1161, 2001.
- ✓ Graça, A.; Diabetes e Estilo de Vida, Revista Diabetes - Viver em Equilíbrio, 16:4-5, 2000.

- ✓ Guerra, C. Nunes, H., Dias, I., Ribeiro, M.; Importância da Prática de Actividade Física no Tratamento da Diabetes Mellitus, *Revista Portuguesa de Diabetes*, 3: 27-29, 2006.
- ✓ Guigliano, D., Ceriello, A., Paolisso; Mecanismos das Complicações Vasculares da Diabetes e Stress Oxidativo, *Revista Diabético no Quotidiano*, 16-17, 2000.
- ✓ Guimarães, J. Rodrigues, D., Campos, M., Melo, M., Bastos, M., Milheiro, A., manso C., Sousa, F., Carvalheiro, M.; Factores Preditivos da Perda de Peso após Cirurgia Bariátrica, *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2: 7-11, 2006.
- ✓ Guimarães, J., Bastos, M., Carvalheiro, M.; Hemoglobina Glicada (A1c): Métodos de Doseamento, Calibração IFCC/DCCT. Considerações, *Revista Portuguesa de Endocrinologia de Diabetes*, 4: 24-26, 2006.
- ✓ ISAZA, HDL, folheto comercial informativo, Reagentes ITC Diagnostics, 2003. (a)
- ✓ ISAZA, LDL, folheto comercial informativo, Reagentes ITC Diagnostics, 2003. (b)
- ✓ Jarvis, M., Kahn, C.; Understanding The pathogenesis and Treatment of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus: What can We Learn From Transgenic and Knockout mice?, *Diabetes & Metabolism*, 26:433-8, 2000.
- ✓ John, G; Monitoring Glycaemic Control in the Diabetic Patient, Harcourt Health Communications, 2001.
- ✓ Jordão, A., Duarte R. Neuropatia Diabética Autonómica, *Diabetologia Clínica*, 3ª edição, Cap.28:353-368, 2002.
- ✓ King, m.; acedido em 06 de Agosto de 2007, URL: [http://web,indstate.edu/thcme/mwking/diabetes.html](http://web.indstate.edu/thcme/mwking/diabetes.html).

- ✓ Lacerda, E., Chambel P., Domingues A., Silva M., Jorge Z., Santos V., Raimundo J., Castro J., Caracterização da Consulta de Diabetes, *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2: 53, 2006.
- ✓ Letho, S. Ronnema, T., Pyorala, K., Laakso, M.; Cardiovascular Risk Factors Clustering with Endogenous Hyperinsulinaemia Predict Death from Coronary Heart Disease in Patients with Típe 2 Diabetes, *Diabetologia* 43: 148-155, 2000.
- ✓ Lisboa, M., Duarte, R.; Classificação e Diagnóstico da Diabetes, *Diabetologia Clínica*, 3ª edição, Cap.3:25-42, 2002.
- ✓ Yared, G., Azar R., Khalife, S., Germanos, M., Neemtallah, R., Halaby, G.; Pravastatin Does Not Affect Insulin Sensitivity and Adipocytokines Levels in Healthy Nondiabetic Patients, *Metabolism* 54:947-51, 2005.
- ✓ Yokoyama, H., Emoto, M., Fujiwara, S., Motoyama, K., Morioka, T., Komatsu, M., Tahara, H., Shoji, T., Okuno, Y., Nishizawa, Y.; Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and the Reciprocal Index of Homeostasis Model Assesment in Normal Range Weight and Moderately Obese Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes Care* 26: 2426-2432, 2003.
- ✓ Lisboa, M., Duarte, R.; Classificação e Diagnóstico da Diabetes, *Diabetologia Clínica*, 3ª Edição, Cap. 3:25-42, 2002.
- ✓ Luzárraga, M.; Lípidos y Lipoproteínas en Diabéticos no Dependientes de Insulina com Hipertensão y/o Microalbuminuria, *Revista Cubana de Endocrinologia*, 9:34-39,1998.
- ✓ Macedo, M.; Lauth, W.; Novo Mecanismo de Controlo da Sensibilidade à Insulina: A Hipótese de HISS, *Revista portuguesa de Diabetes*, 1: 22-26, 2007.
- ✓ Matafome, P., Nunes E., Louro T., Monteiro P., Seiça R.; O Consumo de Gorduras Altera os parâmetros Metabólicos, Inflamatórios e de Stress Oxidativo num Modelo

- Animal de Diabetes Tipo 2, *Revista Portuguesa de Diabetologia, Diabetes e Metabolismo*, 2:94, 2006.
- ✓ Matos; acedido a 03 de Agosto de 2007, URL: [www.medbio.info/horn/time%205/metabo6.jpg](http://www.medbio.info/horn/time%205/metabo6.jpg).
  - ✓ Matos, P.; Hipertensão e Diabetes, *Diabetologia Clínica*, 3ª Edição, Cap. 23:305-314, 2002.
  - ✓ Matos, P.; Que Há de Novo na Diabetes e Doença Cardiovascular, *Reunião Anual da American HeartAssociation*, 2004.
  - ✓ Melo, T.; Acidentes Vasculares Cerebrais na Diabetes, *Diabetologia Clínica*, 3ª edição, Cap. 25:325-329, 2002.
  - ✓ Menarini Diagnostics, *Automatic Glyco-Hemoglobin Analyzer HÁ-8160 – Operating Manual*, 2001.
  - ✓ Monteiro, S.; Oliveira, A.; Rodrigues, R.; Castedo, L.; Medina, L.; Prevalência de Baixos Níveis de HDL-C numa População de Diabéticos, *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2:63,2006.
  - ✓ Neves, C. Carvalho, E. Campelos, I., Pereira, L., Martins, M., Carvalho, D., Medina, J.; Importância da Prova de Tolerância à Glicose Oral na Avaliação de Pré-Diabetes em Doentes com Patologia Tiroideia, *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2:113-114, 2006.
  - ✓ Palumbo, F.; Hyperglycaemia and Cardiovascular Risk, *Acta Diabetol* 40: 362-369, 2003.
  - ✓ Patlak, M.; *New Weapons to Combat Ancient Disease: Treating Diabetes, Breakthroughs in Bioscience*, 2002.

- ✓ Pereira, M.; Estudo de Parâmetros Bioquímicos em Análises Clínicas Relacionados com Diabetes, Relatório de Estágio de Licenciatura em Bioquímica, 2003.
- ✓ Powers, A., Diabetes Mellitus, Harrison's Principles of Internal Medicine, 15ª Edição, cap.333:2109-2137, 2001.
- ✓ Prato, S., A Dinâmica da Insulinosecreção e Hemostase da Glicose. Importância da Fase Precoce da Insulinosecreção e Implicações na Terapêutica da Diabetes tipo 2, Revista Diabético no Quotidiano, 10-14, 2000.
- ✓ Reaven, G.; Pathophysiology of Insulin Resistance in Human Disease, Physiological Reviews, 75:473-486, 1995.
- ✓ Rocha, G., Carvalho, A., Palma, I., Ramos, H., Oliveira, C.; Comparação do Perfil Lipídico de um Grupo de Diabéticos Seguidos na Consulta de Dislipidémias, Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, 2: 90-91, 2006.
- ✓ Rocha G., Monteiro P., Silva I., Pichel F., Sérgio A., Santos J, Nogueira C., Cunha C., Bravo F., Oliveira C., Cardoso M., Melhoria da Sensibilidade à Insulina com Níveis de Insulinémia Normais ou Muito Baixos Pós-Cirurgia Bariática, 2:73-74, 2006.
- ✓ Rodrigues, E., Sousa, A., Gonçalves, A. Dias, P., Araújo, V., Maciel, J., Medina, J., Diabetes e Alteração da Tolerância à Glicose em Doentes com Síndrome Coronário agudo, Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, 2: 72, 2006.
- ✓ Rodrigues, E., Sousa, A.; Definição e Diagnóstico de Diabetes Mellitus e Hiperglicémia Intermédia – Recomendações da OMS/IDF, Revista Portuguesa de Diabetes, 1:33-37, 2007.
- ✓ Ruas, A., Classificação, Nomenclatura e Critérios de Diagnóstico de Diabetes, Revista Diabético no Quotidiano, 2-6, 2000.

- ✓ Sacks, D.; Carbohydrates, Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2ª Edição, Cap. 22: 928-995, 1994.
- ✓ Sacks, F.; The Role of High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol in the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease: Expert Group Recommendations, Am J Cardiol 90: 139-143, 2002.
- ✓ Sagreira, L.; Dislipidemia, Diabetologia Clínica, 3ª Edição, Cap. 26: 331-344, 2002.
- ✓ Santos, Z., Silva, R., Becker, S., Avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC) em Mulheres Hipertensas, RBPS, 16: 34-38, 2003.
- ✓ Seeley, R., Stephens, T. Tate, P.; Aparelho Circulatório: Circulação e Regulação Periférica, Anatomia e Fisiologia, 3ª edição, Ludodidacta, Cap. 21: 692-746, 1995.
- ✓ Segato, T., Midena, E.; Retinopatia Diabética, Revista Diabético no Quotidiano, 18-20, 2000.
- ✓ Sentinel, C.; Fructosamine, folheto informativo de reagente, 2003.
- ✓ Sousa, G., A Dádiva de Sangue, Revista de Medicina Transfusional ABO, 8: 7-9, Dezembro de 2001.
- ✓ Sousa, A., Rodrigues, E., Oliveira, E., Vinha, J., Medina, J., Controlo Metabólico nos Doentes Diabéticos: O Que Nos Separa das Recomendações Actuais?, Revista portuguesa de Diabetes, 1: 11-13, 2006.
- ✓ Sousa, J., Pinto D.; Valores laboratoriais do Estudo Lipídico e Risco Vascular, Artigo de Revisão, RFML 2003; Série III; 8 (2): 75-81.
- ✓ Taylor, S.; Deconstructing type 2 Diabetes Mellitus, Cell 97:9-12, 1999.

- ✓ Threatte, G., Henry, J.; Carbohidratos, Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais, 19ª edição, editora Manole LTDA, Volume 2, Cap.9:194-207, 1999.
- ✓ Tissue, B.; Acedido em 07 de Agosto de 2007, URL: <http://elchem.ac.kr/vt/chem-ed/spec/beerslaw.htm>.
- ✓ Thorens, B.; Impaired Glucose Sensing as Initiator of Metabolic Dysfunctions, Diabetes, 2000.
- ✓ Toschi, E., Camastra, S., Mari, A., Gastaldelli A., Baldi, S., Masoni, A.; A Model for Assessing Insulin Secretion and Its Control Under Free-living Conditions, Diabetes Journal the American Diabetes Association, Rev Diabetes, 50, 2001.
- ✓ Vaz, L., Costa, S., Vaz, J., Abdalla, L., Nunes, R., Nascimento, L., Amato, A., Naves, L.; Monitoramento Contínuo da Glicose por 72 Horas como Método de Avaliação Intensiva em Pacientes Diabéticos, Acedido em 06 de Setembro de 2006, URL: <http://www.sabinonline.com.br/documento.cfm?IdeDoc=335>.
- ✓ Voet, D., Voet, J.; Biochemistry, 2ª edição, John Wiley & Sons, Cap.11:277-329, 1995.
- ✓ Wikipedia; acedido em 06 de Agosto de 2007, URL: <http://www.level1diet.com/images/400px-insulin-gluco>.
- ✓ Zhang, B.; Insulin Signaling and Action: Glucose, Lipids, Protein, Endotext.com, 2002.

## **VII. Glossário de Símbolos e Abreviaturas**

<b>ADA</b>	Associação Americana de Diabetes
<b>ADP</b>	Adenosina difosfato
<b>ATG</b>	Anomalia da tolerância à glucose
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>AGJ</b>	Anomalia da glicémia de Jejum
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>DGS</b>	Direcção Geral de Saúde
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DMG</b>	Diabetes mellitus gestacional
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>DTG</b>	Diminuição da tolerância à glicose
<b>EASD</b>	Associação Europeia de Estudo da Diabetes
<b>EDTA</b>	Ácido etileno diamino tetra acético
<b>EIL</b>	Ensaio interlaboratoriais
<b>ESC</b>	Sociedade Europeia de Cardiologia
<b>GOD</b>	Glicose oxidase
<b>HCL</b>	Cloreto de hidrogénio
<b>HDF</b>	Hospital Distrital de Faro
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Água
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogénio
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicada A1c
<b>HOMA</b>	Modelo de avaliação de homeostasia
<b>HPLC</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência
<b>HTA</b>	Hipertensão arterial
<b>IDF</b>	Federação Internacional de Diabetes
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>INSA</b>	Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baixa densidade
<b>NCEP</b>	Programa Nacional de Educação de Colesterol
<b>NDDG</b>	Grupo Nacional de informação da Diabetes

<b>OMS</b>	Organização Mundial de saúde
<b>POD</b>	Peroxidase
<b>PTGO</b>	Prova de tolerância de glicose oral
<b>QUICKI</b>	Índice quantitativo de controlo de sensibilidade à insulina
<b>RCQ</b>	Relação cintura quadril
<b>SIH</b>	Serviço de Imuno-Hemoterapia
<b>SPA</b>	Sociedade Portuguesa de Aterosclerose
<b>TSH</b>	Tiroestimulina hipofisária
<b>UKPDS</b>	Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido
<b>VLDL</b>	Lipoproteínas de densidade muito baixa
<b>kDa</b>	Kilodaltons