



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

ANA FRANCISCA BAPTISTA DE OLIVEIRA

**Novas métricas do controlo glicémico  
e  
complicações da diabetes *mellitus***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sobre a orientação de:

DOUTORA ANA CAROLINA MORENO VARELA DOS SANTOS  
PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

FEVEREIRO/2023

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**  
**TRABALHO FINAL**

**NOVAS MÉTRICAS DO CONTROLO GLICÉMICO**  
**E COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS**

**Autores:**

Ana Francisca Baptista de Oliveira<sup>1</sup>

Doutora Ana Carolina Moreno Varela dos Santos<sup>2</sup>

Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; Endereço de correio eletrónico:  
[francisca.baptista.oliveira@gmail.com](mailto:francisca.baptista.oliveira@gmail.com)

<sup>2</sup> Assistente convidada;

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra Polo III – Polo das Ciências da Saúde Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra

<sup>3</sup> Professora Auxiliar Convidada;

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra Polo III – Polo das Ciências da Saúde Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra

## ÍNDICE

Lista de acrónimos	4
Resumo	5
<i>Abstract</i>	6
Introdução	7
Metodologia	8
<b>PARTE I</b>	
1.Diabetes mellitus	9
2.Epidemiologia	11
3.Complicações microvasculares e macrovasculares	12
3.1. Doença renal diabética	12
3.2. Doença ocular diabética	13
3.3. Neuropatia periférica	13
3.4. Doença cardiovascular	14
3.5. Doença cerebrovascular	14
<b>PARTE II</b>	
1. Controlo glicémico	15
2. Métricas	19
3. Objetivos do controlo glicémico	22
4.Relação entre o controlo glicémico e as complicações macrovasculares e microvasculares	24
4.1. Relação entre a VG a doença renal crónica	24
4.2. Relação entre VG e retinopatia diabética (RD)	25
4.3. Relação entre a VG e a neuropatia periférica (NP)	26
4.4. Relação entre VG e doença macrovascular (doença coronária, doença vascular periférica e doença cerebro-vascular)	27
5. Variabilidade glicémica e lesão vasculares: mecanismos subjacentes	30
Conclusão	31
Agradecimentos	32
Bibliografia	33

## LISTA DE ACRÓNIMOS

**ACCORD**- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**CONGA** - Continuous Overall Net Glycemic Action

**CV** - Coefficient of variation

**DCCT** - Diabetes Control and Complications Trial

**DIGAMI 2** - Diabetes mellitus Insulin Glucose infusin in Acute Myocardial Infarction

**DM** - Diabetes Mellitus

**DM1** - Diabetes Mellitus tipo 1

**DM2** - Diabetes Mellitus tipo 2

**DP** - Desvio padrão

**HbA1c** - Hemoglobina glicada

**HEART 2** - Hyperglycemia and its Effect after Acute myocardial Infarction on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes

**MAGE** - Mean Amplitude of Glycemic Excursion

**MAG** - Mean Absolute Glucose Change

**MCG** - Monitorização contínua da glicémia

**MODD** - Mean Of Daily Differences

**ND** - Neuropatia diabética

**NO** - Óxido nítrico

**NP** - Neuropatia periférica

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**RD** - Retinopatia diabética

**ROS** - Radicais de oxigénio

**UKPDS** - UK Prospective Diabetes Study

**VADT** - Veterans Affairs Diabetes Trial

**VG** - Variabilidade glicémica

## RESUMO

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que está associada a complicações microvasculares nomeadamente retinopatia, nefropatia, neuropatia e a complicações macrovasculares que se traduzem na doenças cardio-cerebro-vasculares. É cada vez mais reconhecido que a variabilidade glicêmica (VG), poderá estar envolvida na patogénese das complicações crónicas.

Nos doentes com DM, a hemoglobina glicada (HbA1c) continua a ser, atualmente, o *gold standard* no que respeita à avaliação do controlo glicémico e à resposta ao tratamento instituído. No entanto, a HbA1c tem muitas limitações. Assim, pode ser afetada por diversos fatores como a idade, presença de hemoglobinopatias ou de anemia, recentes transfusões de sangue, doença renal crónica, gravidez. Também, não traduz as flutuações diárias pois não permite detetar hipoglicemias, nem picos hiperglicémicos

Surgiram, recentemente, novas métricas para o controlo glicémico com o objetivo de colmatar as limitações da HbA1c, nomeadamente TIR e o CV.

Esta revisão, tem como objetivo estudar a utilidade das novas métricas do controlo glicémico e o seu impacto nas complicações microvasculares e macrovasculares da diabetes *mellitus*.

Palavras chave: complicações macrovasculares e microvasculares | diabetes *mellitus* | HbA1c | tempo no alvo | variabilidade glicémica

## ABSTRACT

Diabetes is associated with macrovascular and microvascular complications including retinopathy, nephropathy, neuropathy, cardiovascular and cerebrovascular diseases. It is increasingly recognised that glycaemic variability (GV), is involved in the pathogenesis of diabetic complications.

The HbA1c is currently the gold standard for long-term glycaemic control and response to medical treatment in diabetic patients. However, HbA1c can be affected by several factors including age, ethnic, haemoglobinopathies, anaemia, blood transfusions, chronic kidney disease, pregnancy. It also does not allow detection of daily hypoglycaemia and hyperglycaemic peaks.

New metrics for glycaemic control have recently emerged with the aim of the limitations of HbA1c, namely TIR and CV.

This study aims to study the usefulness of the new metrics for glycaemic control and consequently in the prevention of microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus.

**KEYWORDS:** macrovasculares and microvasculares complications | diabetes mellitus | HbA1c | time in range | glycaemic variability

## INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é caracterizada, segundo a OMS, como um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados pela presença de hiperglicemia crônica na ausência de tratamento, pode ser classificada em diferentes grupos: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, forma híbrida, diabetes monogénica, associada a doenças do pâncreas exócrino, induzida por fármacos, síndromes genéticas associadas a diabetes, diabetes na gravidez, diabetes gestacional, formas incomuns de diabetes imuno-mediada e diabetes sem classificação <sup>(1)</sup>.

A prevalência da DM tem vindo a aumentar de forma exponencial, sendo as complicações macrovasculares (doença cardiovascular aterosclerótica que inclui doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica) e as complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia/ doença renal crónica devido à diabetes e neuropatia diabética) as principais causas de morbilidade e mortalidade nestes doentes <sup>(2)</sup>.

A hemoglobina glicada é considerada *gold standard* no controlo glicémico e na resposta à terapêutica em pessoas com diabetes. O valor da hemoglobina glicada corresponde à média da glicémia nos últimos 90 dias, no entanto não permite detetar hipoglicemias e hiperglicemias diárias. A HbA1c pode ser afetada por diversos fatores como a idade, a etnia, hemoglobinopatias, anemia, transfusões de sangue, doença renal crónica, gravidez, entre outros <sup>(3,4)</sup>.

Surgiram recentemente novas métricas para o controlo glicémico, com o objetivo de colmatar as limitações da HbA1c, nomeadamente, TIR, MODD, MAGE, MAG, CONGA, ADRR, AGP/IQR <sup>(5)</sup>.

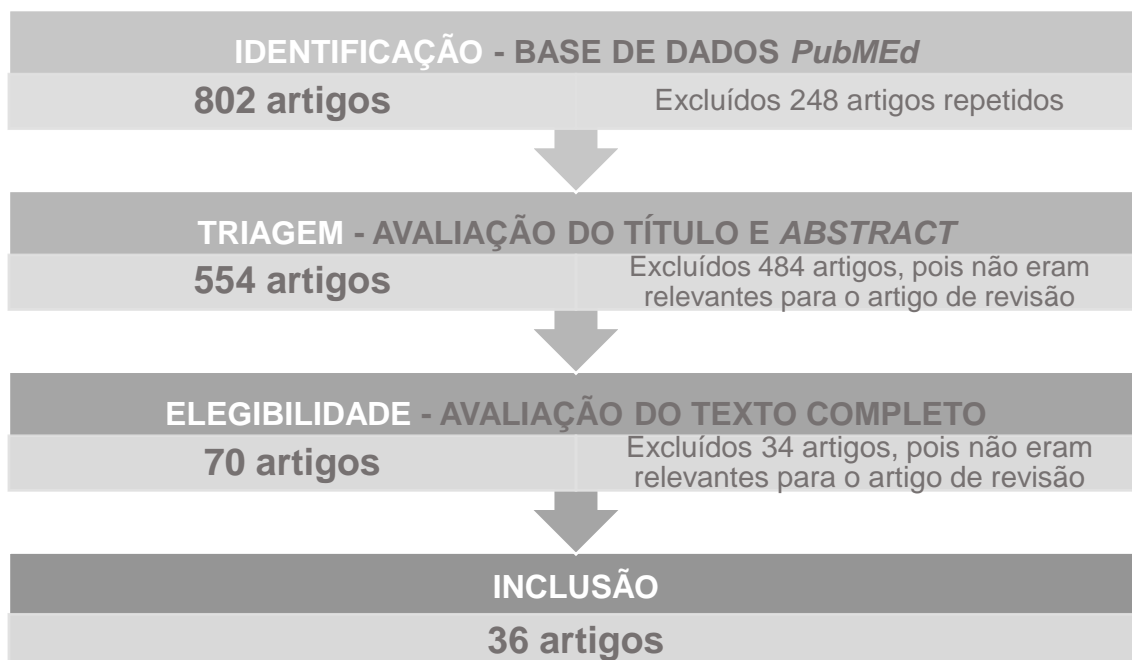
Este artigo de revisão narrativa tem como principal objetivo estudar a influência da variabilidade glicémica, nas complicações microvasculares e macrovasculares.

## METODOLOGIA

Para a realização desta revisão narrativa foi realizada uma pesquisa de artigos publicados na base de dados *Pubmed* utilizando os seguintes termos: "*macrovascular complications*", "*microvascular complications*", "*glycemic control*", "*glycemic variability*" e "*continuous monitoring of glycemic*". Foram aplicados filtros para artigos a partir de 2017, em inglês e ordenados por "*Best Match*", foram identificados 802 artigos.

A triagem de 554 artigos foi realizada com base no título e no *abstract*, sendo selecionados 70 artigos para avaliação do texto completo, destes foram escolhidos 36 artigos que incluíram artigos de revisão narrativa, revisão sistemática, meta-análises, entre outros estudos.

**fluxograma 1-** Pesquisa bibliográfica.





# PARTE I

## 1. DIABETES *MELLITUS*

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado pela presença de hiperglicemia crônica na ausência de tratamento <sup>(1)</sup>.

A OMS em 2019 dividiu a diabetes *mellitus* nas seguintes formas: <sup>(1)</sup>

- Diabetes tipo 1;
- Diabetes tipo 2;
- Diabetes na forma híbrida - (diabetes imunomediada de evolução lenta e DM propensa à cetoacidose);
- Diabetes monogénica;
- Diabetes associada a doenças do pâncreas exócrino;
- Diabetes induzida por fármacos;
- Síndromes genéticas associadas a diabetes;
- Diabetes sem classificação - esta classificação deve ser usada temporariamente quando após o diagnóstico não há categoria em que o doente se enquadra;
- Hiperglicemia de novo durante a gravidez (DM na gravidez e DM gestacional)
- Formas incomuns de diabetes imuno-mediada.

Dado esta tese estar baseada em estudos realizados em populações com DM tipo 1 e tipo 2 passo a descrever sumariamente estas duas formas de DM.

A DM tipo 1 é uma doença autoimune. Pode surgir em qualquer idade, sendo mais frequente nas primeiras décadas de vida. Na base, haverá, por um lado, uma predisposição genética e, por outro, fatores precipitantes. Daqui resultará a ativação de diversos mecanismos imunológicos que conduzem à destruição imunitária das células  $\beta$  dos ilhéus de pancreáticos e, conseqüentemente, a deficiência absoluta de insulina<sup>(6)</sup>. A clínica é habitualmente de instalação súbita, com evolução de poucas semanas, surgindo poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento. A terapêutica passa pela administração de insulina subcutânea segundo esquema de insulino-terapia intensiva funcional com canetas ou através de sistemas de perfusão contínua <sup>(6)</sup>.

A DM tipo 2 é a forma mais comum, representando mais de 90% de todos os doentes com DM. Existe uma estreita relação entre esta forma de DM e fatores como a massa gorda (excesso de peso e obesidade), a idade, o sedentarismo e os antecedentes familiares. Os mecanismos fisiopatológicos que lhe estão subjacentes são múltiplos e complexos. Classicamente descreve-se a dualidade insulinoresistência (diminuição da captação periférica de insulina, um aumento da secreção hepática de glicose) e alteração na secreção de insulina. Existem outros mecanismos que estão presentes nestes doentes, como a diminuição do efeito das incretinas e a alteração na reabsorção renal da glicose <sup>(7)</sup>. A DM tipo 2 é uma doença silenciosa, sendo o diagnóstico, frequentemente, feito aquando do diagnóstico de complicações agudas, como o síndrome de hiperglicemia hiperosmolar ou de complicações crónicas, como lesões no pé.

No entanto, a DM tipo 1 e tipo 2 são doenças heterogéneas cuja clínica e progressão podem variar de forma significativa. Classicamente há características que nos permitem distinguir estas duas formas de diabetes (tabela 1) <sup>(7)</sup>.

Mas, esta distinção pode não ser tão simples, podemos por exemplo ter uma pessoa com características de ambas as doenças simultaneamente, como no caso das formas híbridas da diabetes.

**tabela 1-** DM tipo 1 e DM tipo 2 ((Adaptado do Standads of Care da American Diabetes 2023)

<b>Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1</b>	<b>Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2</b>
Risco de cetoacidose	Sem risco de cetoacidose
Deficiência absoluta de insulina	Resistência à insulina
Início agudo	Início insidioso
< 25 kg/m <sup>2</sup>	> 25 kg/m <sup>2</sup>
< 35 anos	>35 anos
Anticorpos positivos	Anticorpos negativos

## 2. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da DM tem vindo a aumentar de forma exponencial, de tal forma que foi considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma epidemia <sup>(8)</sup>.

Em 2021, a International Diabetes Federation <sup>(2)</sup> estimou que existam cerca de 537 milhões de adultos entre os 20 e os 79 anos, com diabetes, representando cerca de 10% da população mundial nesta faixa etária, cerca de 90-95% são DM 2. Estima-se que cerca de metade destas pessoas desconhecem que têm a doença (240 milhões). Na população mundial existem mais de 1,2 milhão de crianças e adolescentes com DM tipo 1. Destes cerca de 54% tem menos de 15 anos de idade.

Estima-se que o número de doentes com DM aumente para 784 milhões, em 2045, pelo que estará presente em cerca de 12,2% da população <sup>(2)</sup>.

Em Portugal, a prevalência estimada em 2018, segundo o Observatório Nacional da Diabetes, em adultos entre 20 e 79 anos, era de 13.6% <sup>(9)</sup>. No nosso país, também, cerca de metade destas pessoas desconhece que têm a doença <sup>(9)</sup>. Isto tem implicações graves, pois este desconhecimento implica que não são implementadas, de forma precoce, medidas terapêuticas, nem de rastreio de complicações.

### **3. COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES E MACROVASCULARES**

A DM como doença crónica tem um grande de impacto no doente, na família, mas também na sociedade, e está associada a complicações agudas e crónicas. Estas últimas verificam-se ao nível das artérias e no sistema nervoso periférico, e dividem-se em dois grandes grupos <sup>(10)</sup>:

- microvasculares (retinopatia, nefropatia/ doença renal crónica devido à diabetes e neuropatia periférica e autonómica). São os pequenos vasos que são atingidos, como os capilares e as arteríolas;
- macrovasculares (doença cardiovascular aterosclerótica que inclui doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica).

As complicações crónicas associam-se a uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade. Nos EUA a doença renal crónica devido à diabetes é a principal causa de insuficiência renal crónica terminal <sup>(10)</sup>. Nos países desenvolvidos, a retinopatia diabética a causa mais frequente de cegueira em adultos, entre os 20 e os 74 anos <sup>(10)</sup>. A doença cardiovascular continua a ser a principal causa de morte das pessoas com DM <sup>(10)</sup>. Assim, é crucial desenvolverem-se estratégias de modo a minimizar a incidência e progressão destas complicações. Tal passa por se efetuar uma terapêutica intensiva desta doença, e um rastreio periódico de complicações, nomeadamente, microvasculares, pois nas fases iniciais, estas são assintomáticas. Assim, os doentes com DM tipo 2 devem iniciar o rastreio das complicações aquando do diagnóstico, ao passo que, os doentes com DM tipo 1 iniciam o rastreio das mesmas 5 anos após o diagnóstico da doença <sup>(10)</sup>.

#### **3.1. DOENÇA RENAL DIABÉTICA**

A doença renal crónica devido à DM surge em cerca de 20 a 40 % dos doentes <sup>(10)</sup>. É a principal causa de doença renal crónica terminal. Classicamente, a nefropatia diabética caracteriza-se por lesões glomerulares específicas, que levam ao aumento gradual da albumina urinária e à diminuição da taxa de filtração glomerular. Sabe-se que nos doentes com DM podem estar presentes outros mecanismos, como os subjacentes à

nefropatia hipertensiva ou à nefropatia isquémica. Daí designar-se atualmente por doença renal diabética que inclui, deste modo, a nefropatia diabética clássica <sup>(11)</sup>.

A sua presença está associada a um aumento do risco de doença cardiovascular. Em doentes com DM tipo 1, existe uma associação bem estabelecida com a retinopatia diabética, em doente com DM tipo 2 esta associação é menor <sup>(10,11)</sup>.

Clinicamente a relação albuminúria/creatininúria é um índice importante para avaliar a presença e progressão da nefropatia diabética <sup>(10)</sup>.

### **3.2. DOENÇA OCULAR DIABÉTICA**

A doença ocular diabética incluiu, entre outras, a retinopatia diabética, edema macular, catarata e glaucoma <sup>(10)</sup>.

A retinopatia diabética é uma complicação vascular, específica da DM, que atinge os vasos da retina, sendo a principal causa de cegueira nos países desenvolvidos. A sua prevalência está estreitamente relacionada com duração da DM e com o controlo glicémico <sup>(10)</sup>.

Doentes com retinopatia diabética têm um maior risco de complicações macrovasculares e está, sobretudo nos DM 1, associada à nefropatia <sup>(10)</sup>.

O rastreio é essencial na medida em que, nos estádios iniciais, a retinopatia diabética é assintomática.

### **3.3. NEUROPATIA PERIFÉRICA**

A neuropatia periférica é um grupo heterogéneo de doenças com diversas manifestações clínicas, que consiste em lesões que surgem no sistema nervoso periférico, incluindo nervos motores, nervos sensitivos e sistema nervoso autónomo <sup>(12)</sup>.

A neuropatia periférica começa, geralmente, por alterações sensitivas localizada nos membros inferiores. É típico os doentes referirem calor nos pés e aumento da sensação de dor. A dor neuropática conduz a uma deterioração da qualidade de vida destes doentes. Com o tempo, esta hiperestesia evolui para uma diminuição progressiva da sensibilidade. Este facto vai estar na origem de muitas úlceras (lesões de pé diabético) que podem ter um desfecho trágico, como amputações. Segundo a OMS, as pessoas

com DM têm cerca de 10 vezes mais probabilidade de amputação dos membros inferiores, quando comparamos com pessoas sem DM <sup>(13)</sup>.

A neuropatia motora surge posteriormente e cursa com parestias e paralisias (por exemplo ptose palpebral e alterações da marcha). As lesões do sistema nervoso autónomo podem ter implicações vitais, incluindo hipotensão arterial ortostática, taquicardia de repouso, gastroparesia, alterações do trânsito intestinal, bexiga neurogénica e disfunção sexual. É de extrema importância não descurar o rastreio destas complicações não só através da história clínica, mas também de testes como o do monofilamento <sup>(10)</sup>.

### **3.4. DOENÇA CARDIOVASCULAR**

As complicações macrovasculares da DM são, na prática, a tradução de “aterosclerose acelerada” ao nível das grandes artérias. Assim, a doença cardiovascular diabética inclui doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. É a principal causa de morbilidade e mortalidade destes doentes <sup>(10)</sup>. Embora, a hiperglicemia seja fator de risco independente para esta complicação, é frequente, sobretudo na pessoa com DM 2, estarem presentes outros fatores de risco para a doença aterosclerótica, como a HTA e a dislipidemia <sup>(10)</sup>. O tratamento passa por controlar todos os fatores de risco, e não só a otimização do controlo glicémico.

### **3.4. DOENÇA CEREBROVASCULAR**

Diversos estudos concluíram que a DM está relacionada com um aumento do risco para desenvolver disfunções cognitivas, demência e doença de Alzheimer. A disfunção cognitiva devido à diabetes ocorre essencialmente em dois períodos: nos primeiros 7 anos de vida e a partir dos 65 anos quando o cérebro começa a desenvolver alterações neurodegenerativas <sup>(14)</sup>.

Pessoas com diabetes têm um risco AVC 2 a 6 vezes superior, e esse risco aumenta quando associadamente têm hipertensão <sup>(14)</sup>.

## PARTE II

### 1. CONTROLO GLICÉMICO

Estudos realizados nos anos 90, como o DCCT em doentes com DM tipo 1<sup>(15,16)</sup> e o UKPDS em doentes com DM tipo 2<sup>(17)</sup>, provaram que o tratamento intensivo, ao otimizar o controlo glicémico documentado por uma redução da hemoglobina A1c, se associava à diminuição efetiva no surgimento e progressão das complicações microvasculares e na redução do risco cardiovascular. Estes estudos constituíram um marco importante no tratamento e seguimento destes doentes.

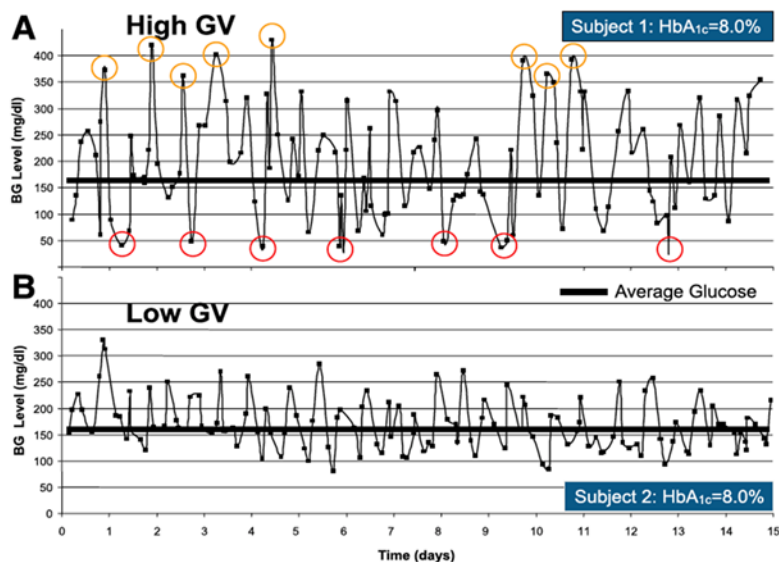
Assim, durante anos, o objetivo primordial do tratamento do doente com DM, para além do controlo de outros fatores e risco, era a obtenção de valores HbA1c abaixo de determinada percentagem.

A hemoglobina A1c traduz a reação não enzimática entre a hemoglobina A e a glicose (glicação). Os glóbulos vermelhos são permeáveis à glicose, pelo que a velocidade de síntese da HbA1c depende da concentração da glicose a que estão sujeitos. Como a vida destas células é de 120 dias, a HbA1c acaba por traduzir a média da glicemia dos últimos 2 a 3 meses<sup>(18)</sup>. Permite monitorizar o controlo glicémico dos doentes e o risco de complicações. No entanto, a determinação da HbA1c tem muitas limitações. Por um lado, temos diversos fatores que interferem no seu doseamento levando a valores falsamente baixos ou elevados<sup>(18)</sup> (tabela 2), por outro lado a HbA1c reflete uma média, não traduzindo variações intradiárias e interdiárias, nem informações sobre hipo ou hiperglicemias.

**tabela 2** - interferências no valor da HbA1c

<b>Redução do valor real HbA1c</b>	<b>Aumento do valor real HbA1c</b>
Anemias hemolíticas	Hemoglobinopatias (Hb carbamilada, Hb salicilada)
Hemoglobinopatias	Deficiência em ferro
Hipertiroidismo	Condições que levam ao aumento de eritrócitos
Doenças linfoproliferativas	
Transfusão de sangue recente	
IRC com deficiência em eritropoietina	
Doenças da medula óssea (fibrose, tumores)	

**figura 1** - HbA<sub>1c</sub> semelhantes podem traduzir perfis diferentes (retirado de: Kovatchev et al. Diabetes Care 2016;39: 502–510)



**Figure 1**—Fifteen-day glucose traces of two subjects who had identical HbA<sub>1c</sub> of 8.0% but different degrees of GV. High GV in subject 1 was reflected by numerous episodes of both hypo- and hyperglycemia (A), whereas low GV in subject 2 resulted in no such episodes (B).

Para valores de HbA<sub>1c</sub> semelhantes podemos ter perfis glicémicos totalmente diferentes (fig 1). Este facto ficou bem demonstrado com o surgimento de dispositivos, em finais dos anos 90, que permitem a determinação da glicose no líquido intersticial. Em condições fisiológicas, existe uma forte correlação entre a glicose no sangue e a do líquido intersticial <sup>(19)</sup>. Estes dispositivos são minimamente invasivos e determinam a glicose no líquido intersticial, a cada 1 a 5 minutos reportando os valores de forma retrospectiva ou em tempo real (Monitorização contínua da glicose - MCG) Ao contrário dos glicómetros através dos quais obtemos valores que, embora precisos, são pontuais, na MCG obtemos não só valores, mas, também, perfis com tendências, flutuações. Atualmente, têm, também, alarmes para situações de hipo e hiperglicemia (fig 2). Assim, a MCG tem um papel cada vez mais importante na verificação da eficácia e segurança do tratamento no doente com DM <sup>(10,19)</sup>. De facto, a MCG fornece, também, dados (métricas) que permitem uma compreensão que vai muito além da HbA<sub>1c</sub> (fig 3).

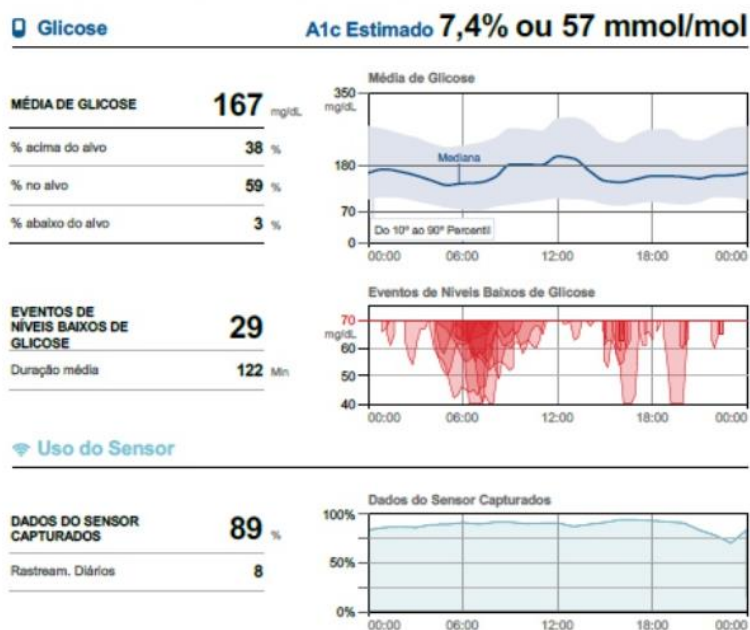


figura 2 - leitor freestyle libre® (imagina retirada: <https://www.freestyle.abbott/pt-pt/home.html> )



Em Portugal, estão atualmente comparticipados dois dispositivos de MCG: Libre® - ABBOT e o Glucoday - MENARINI ®

figura 3 - dados do freestyle libre® (imagina retirada: <https://www.freestyle.abbott/pt-pt/home.html>)



Atualmente, diversos consensos internacionais incorporam estas métricas nos objetivos e na avaliação da terapêutica no doente com DM <sup>(3, 16)</sup> (Tabela 3).

Na prática clínica, para além da HbA1c, as métricas mais usadas são o tempo no alvo e o coeficiente de variação.

**tabela 3** - métrica de MCG usadas no seguimento do doente (excluindo gravidez). Adaptado International Consensus on Time in Range

MÉTRICAS	RECOMENDAÇÕES
Número de dias em que o CGM é utilizado	14 dias
Percentagem do tempo em que o sensor está ativo	70% dos 14 dias
<b>Glicose média</b>	
Variabilidade glicémica (expressada pelo coeficiente de variação)	< ou igual 36 %
Tempo no alvo (entre 70–180 mg/dL)	> 70 %
Tempo acima do alvo (>250 mg/dL ) nível 2 de hiperglicemia	< 5 %
Tempo acima do alvo (181-250 mg/dL ) nível 1 de hiperglicemia	< 25 %
Tempo abaixo do alvo ( 54-69 mg/dL) nível 1 de hipoglicemia	< 4%
Tempo abaixo do alvo (< 54 mg/dL) nível 1 de hiperglicemia	< 1 %

## 2. MÉTRICAS

A Variabilidade glicémica (VG) refere-se à variação da glicemia, ou seja, oscilações que ocorrem durante o dia incluindo episódios de hipo e hiperglicemias. É um marcador da estabilidade da glicemia. Nos últimos anos, tem sido alvo de particular interesse sobretudo quando se fala em otimização terapêutica. Uma VG elevada associa-se a um maior risco de hipoglicemia, risco cardiovascular e mortalidade nos DM tipo 2<sup>(20)</sup>. Apesar dos mecanismos não estarem completamente explicados, evidências relacionam as flutuações diárias da glicemia com disfunção endotelial, inflamação e stress oxidativo<sup>(4,18)</sup>. Estes fatores estarão na patogénese das lesões vasculares, e consequentemente nas complicações micro e macrovasculares da DM. Uma grande limitação para se estabelecer a relação entre a VG e as complicações tem sido a heterogeneidade entre os estudos, incluindo as métricas que são usadas. Falta a confirmação evidente de que a VG é factor de risco independente destas complicações. Não existe consenso sobre qual o melhor método para caracterizar a VG, têm sido sugeridas diversas métricas. A VG pode ser determinada a curto e a longo prazo. A VG a longo prazo pode ser determinada através de uma série de valores da HbA1c ou das glicemias capilares em jejum e pós-prandiais, com o cálculo posterior do CV ou do DP<sup>(5)</sup>. A VG a curto prazo traduz a variação de dia para dia (MODD, ADRR, AGP/IQR) ou no mesmo dia (MAGE, MAG, CONGA)<sup>(5)</sup>.

A MAGE (mean of amplitude glucose excursions), média aritmética da diferença entre o picos de glicose elevados e baixos consecutivos, foi considerado o *gold standard* da VG a curto prazo intradiária. A CONGA e a MAG são também consideradas métricas de VG a curto prazo. A CONGA (continous overlapping net glyceimic action) é calculado pela diferença entre a determinação da glicemia atual e a obtida horas antes. A MAG (mean absolute glucose) é a diferença absoluta entre leituras sequencias, dividida pelo tempo ocorrido entre a primeira e a última leitura<sup>(5)</sup>.

A MODD foi considerada a melhor métrica para estimar a VG de dia para dia (variação interdiárias), estima a VG entre dias, e calcula-se como a diferença absoluta entre dois valores medidos, à mesma hora, com intervalo de 24h. Quanto mais elevado o valor da MODD, maior será a VG. A ADRR é a soma dos riscos máximos diários de hipoglicemia e hiperglicemia e a AGP/OQR é a amplitudes glicemia dentro de quartis, num dado intervalo de tempo<sup>(5)</sup>.

Outra métrica do controlo da glicémia que surgiu recentemente é o TIR (tempo no alvo), ou seja, a percentagem do tempo, nas 24 h, que a glicose está entre 70 e 180 mg/dL. O tempo no alvo é cada vez mais usado como marcador do controlo glicémico.

Correlaciona-se com a HbA1c. Um aumento em 10 % no tempo no alvo conduz a uma redução da HbA1c em cerca de 0.5% <sup>(3)</sup>. Fortes evidências suportam a associação entre o tempo no alvo e complicações microvasculares. Beck e al <sup>(22)</sup> validaram a relação entre tempo no alvo determinado através do auto-controlo glicémico e o risco de complicações microvasculares, nos doentes que participaram no DCCT. Uma revisão sistemática de 11 artigos, concluiu que existe uma estreita relação entre o tempo no alvo, determinado na MCG, e as complicações microvasculares, independentemente da HbA1c, em doentes com DM tipo 2.

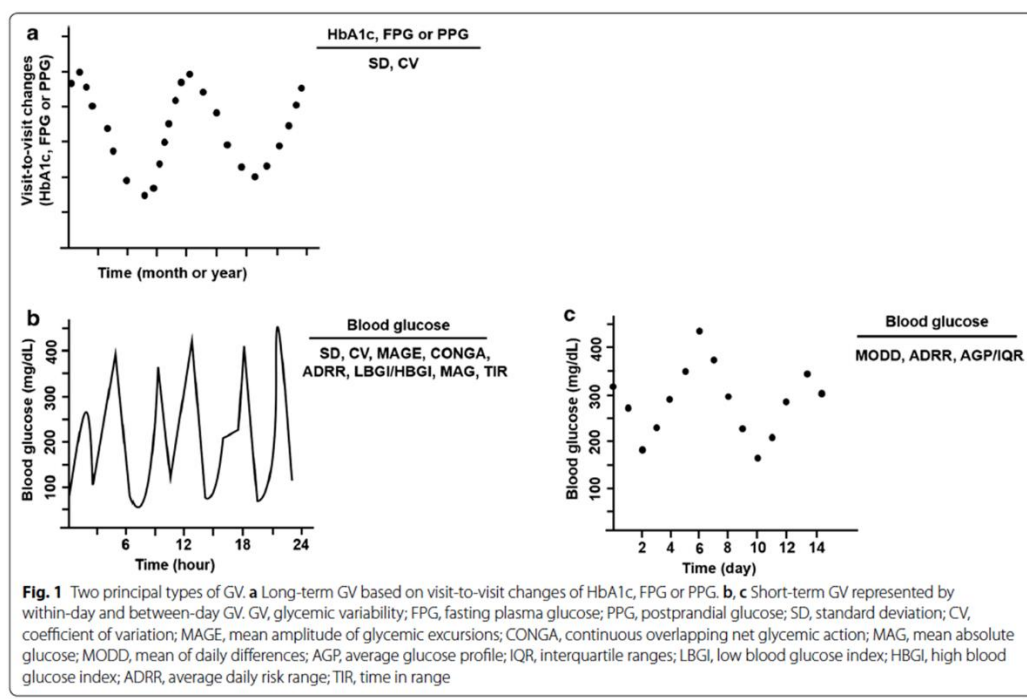
**tabela 4** - As principais métricas para a avaliação da VG (adaptado de Zhou et al. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 102)

**Legenda:**

**DP:** Desvio-padrão; **CV:** Coeficiente de variabilidade; **MAGE**, mean amplitude of glycemc excursions; **CONGA**, continuous overlapping net glycemc action; **MAG**, mean absolute glucose; **MODD**, mean of daily differences; **AGP**, average glucose profile; **IQR**, interquartile ranges; **LBGI**, low blood glucose index; **HBGI**, high blood glucose index; **ADRR**, average daily risk range; **TIR**, tempo no alvo

<b>VG a longo prazo</b>	
<b>Medições de HbA1c, glicémia jejum e glicémia pós-prandial</b>	Valores de HbA1c, das glicémias capilares em jejum e pós prandial com o cálculo posterior do CV ou do DP.
<b>VG a curto prazo</b>	
<b>DP</b>	Varição em torno da glicémia média
<b>CV</b>	Magnitude da variabilidade em relação à glicose média do sangue
<b>MAGE</b>	Média aritmética dos picos de glicose elevada e baixos consecutivos
<b>CONGA</b>	Diferença entre determinação da glicémia atual e a obtida horas antes
<b>MAG</b>	Diferença absoluta entre leituras sequenciais, divididas pelo tempo ocorrido entre a primeira e a última leitura
<b>MODD</b>	Diferença absoluta entre dois valores medidos à mesma hora com intervalo de 24 horas
<b>AGP/IQR</b>	Amplitude glicemia entre quartis, num dado intervalo de tempo
<b>LBGI/HBGI</b>	Transformação log que torna simétrica a distribuição enviesada dos valores da glicose
<b>ADRR</b>	Soma dos picos diários de risco de hipoglicémia e hiperglicémia
<b>TIR</b>	Percentagem de tempo, nas 24h, que a glicose está entre 70 -180 mg/dl

figura 4 - VG a curto e longo prazo (retirado de Zhou et al. *Cardiobasc Diabetol* 2020; 19: 102



### 3. OBJETIVOS DO CONTROLO GLICÉMICO

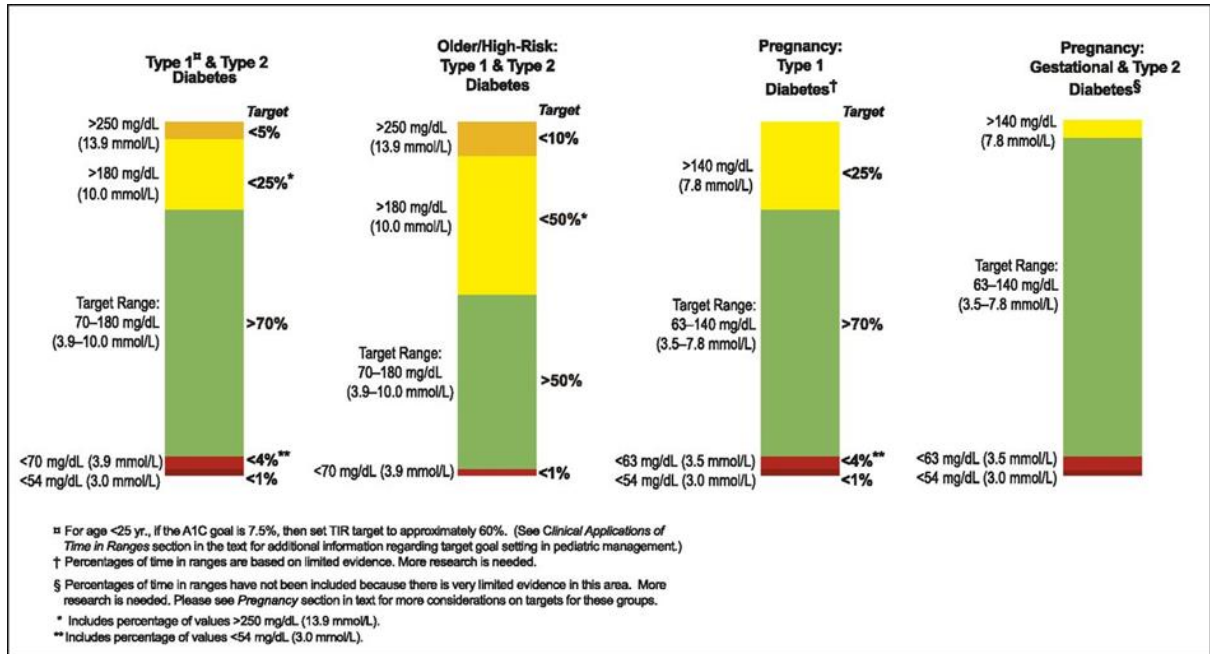
Em adultos a HbA1c, excluindo a gravidez, o valor recomendado é geralmente  $< 7\%$ <sup>(10)</sup>. Contudo estes objetivos devem ser individualizados. Fatores como a idade do doente, presença e gravidade de complicações, duração da doença, risco de hipoglicemia e as próprias preferências do doente vão condicionar as metas a atingir. Por exemplo, num jovem com DM 1 sem complicações com poucos anos de evolução da doença, podemos ter como alvo 6.5%. Se, pelo contrário, temos um doente idoso e com complicações macrovasculares em que o risco de hipoglicemias, é elevado podemos ter um alvo de 8%<sup>(10)</sup>.

Para o tempo no alvo preconiza-se um objetivo  $> 70\%$ , um tempo abaixo do alvo  $< 4\%$  e um tempo abaixo de  $54 \text{ mg/dL} < 1\%$ <sup>(10)</sup>.

No entanto, em determinados doentes, idosos e pessoas de alto risco, que têm risco elevado de hipoglicemias é aceitável alterar-se os objetivos para tempo no alvo  $> 50\%$ , e tempo abaixo alvo  $< 1\%$ , sendo o objetivo nestes doentes reduzir o tempo abaixo de  $70 \text{ mg/dl}$ <sup>(23)</sup>.

Na gravidez foi proposto um TIR entre  $63\text{-}140 \text{ mg/dl}$ . Nas grávidas diabéticas tipo 1 definiu-se o tempo no alvo  $> 50\%$ , no entanto, serão necessários mais estudos. No caso das grávidas tipo 2 e da gravidez gestacional não existem evidências suficientes para definir o tempo no alvo. No entanto, uma optimização do controlo glicémico nas grávidas é essencial, estudos afirmaram que um aumento de  $5\text{-}7\%$  do tempo no alvo está associado a uma diminuição do risco de macrossomia, hipoglicémias neonatais e diminuição da admissão a cuidados intensivos neonatais. Pelo que durante a gravidez deve ser aumentado o tempo no alvo, reduzido o tempo abaixo do alvo e reduzida a variabilidade glicémica<sup>(23)</sup>.

**figura 5:** Valores alvo do TIR (retirada de Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-603).



## **4. RELAÇÃO ENTRE A VARIABILIDADE GLICÉMICA E AS COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES E MICROVASCULARES**

Nos últimos anos, existem evidências crescentes que associam as flutuações glicémicas não só a complicações microvasculares, mas também ao aumento de risco de complicações cardiovasculares e à mortalidade.

A prática clínica deve passar, também, por estratégias que reduzam não só a HbA1c, mas também a VG.

Dados do DCCT mostram claramente uma relação positiva entre HbA1c e VG, e complicações <sup>(24)</sup>. O mesmo se conclui em dados obtidos e estudos como o VADT e o ADVANCE <sup>(20)</sup>

### **4.1. RELAÇÃO ENTRE A VG E A DOENÇA RENAL CRÓNICA**

É indiscutível que na progressão da doença renal crónica intervêm vários fatores como a tensão arterial, o perfil lipídico e o controlo glicémico. Mas, cada vez mais há estudos que correlacionam a VG com progressão da doença renal crónica.

Zhou et al realizaram uma análise baseada em três grandes estudos clínico: o UKPDS, o ACCORD e o VADT. Foram incluídos neste estudo um total de 15 761 doentes com DM 2. Determinou-se a variabilidade do jejum, usando fórmulas matemáticas (DP residual e variabilidade real absoluta residual). Os autores demonstraram de forma consistente que, independentemente do controlo glicémico, a variabilidade da glicémia em jejum a longo prazo se relaciona com o risco de desenvolver ND moderada a severa <sup>(25)</sup>.

Uma meta-análise <sup>(4)</sup>, que incluiu quatro estudos realizados em doentes com DM 2, avaliou a associação entre o tempo no alvo e a ND. Os autores concluíram que, embora o número de estudos seja limitado e os critérios de inclusão não sejam uniformes, existe uma estreita relação entre o tempo no alvo e a doença renal. Dois dos estudos incluídos mostraram que um aumento em 10 % do tempo no alvo se associa a uma diminuição da albuminúria. Um destes estudos foi realizado por Yoo. J et al <sup>(26)</sup> estudaram a



associação entre o tempo no alvo e a albuminúria, através de um estudo retrospectivo envolvendo 866 doentes com DM 2. Este estudo concluiu que o tempo no alvo e a hiperglicemia estão fortemente associadas à albuminúria, ou seja, aumentando o tempo no alvo e reduzindo os episódios de hiperglicemia, há diminuição do risco de albuminúria. No entanto, este estudo não teve em consideração dados como a duração doença e outros fatores de risco, como a hipertensão.

Num estudo retrospectivo, Ceriello et al <sup>(27)</sup> determinaram a variabilidade da HbA1c, usando o DP, em doentes com DM 2. Concluíram que uma maior variabilidade da HbA1c confere maior risco de desenvolver albuminúria, contribuindo para o desenvolvimento da doença renal diabética. Lee CL et al <sup>(28)</sup> corroboram a mesma relação ao concluírem que a variabilidade da HbA1c é fator de risco independente para agravamento da função renal. Deste modo, a otimização precoce da variabilidade glicémica terá impacto positivo na deterioração da função renal.

Ranjan et al, mostraram que, em doentes com DM 1 um aumento consistente durante um ano, do tempo no alvo em 10% acarreta uma diminuição em 19% da albuminúria/creatininúria <sup>(29)</sup>.

## **4.2. RELAÇÃO ENTRE VG E RETINOPATIA DIABÉTICA (RD)**

Uma meta-análise que incluiu quatro estudos realizados em pessoas com DM 2, avaliou associação entre o tempo no alvo e a RD. Os autores concluíram que um aumento em 10% no tempo do alvo se associa à redução da gravidade da RD <sup>(4)</sup>. Lu et al verificaram, num estudo realizado em 3262 pessoas com DM 2, que o tempo no alvo está significativamente associado a todas as fases da RD <sup>(30)</sup>.

Outra meta-análise, que incluía oito estudos, concluiu que a VG em jejum está fortemente associada ao risco de RD em pessoas com DM 2 <sup>(31)</sup>. Os autores concluíram que é fundamental não só um bom controlo, como também, a sua estabilidade no que concerne à prevenção das complicações microvasculares. No entanto, é necessária a confirmação desta conclusão dada a heterogeneidade dos estudos incluídos.

Wakasagi. S. et al <sup>(32)</sup> realizaram um estudo prospetivo envolvendo 999 doentes com DM2, determinando o tempo no alvo e a VG, através do MAGE, CV e MODD, relacionando a albuminúria e a RD. Após análise dos resultados, concluíram que a

variabilidade intradiária e interdiária da glicose estão significativamente associadas à gravidade da retinopatia diabética e à albuminúria. Em suma, a avaliação destas métricas reflete-se numa mais valia para a análise do risco de complicações microvasculares diabéticas.

Um estudo de seguimento realizado com 415 doentes com DM1, concluiu que a variabilidade da HbA1c a longo prazo (através do CV) é fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão da RD <sup>(33)</sup>.

### **4.3. RELAÇÃO ENTRE A VG E A NEUROPATIA PERIFÉRICA (NP)**

Muitos dos estudos que suportam a associação entre a VG e a NP envolvem um pequeno número de doentes e apresentam diferentes critérios de classificação e determinação da neuropatia periférica, o que limita de sobremaneira as conclusões. Em 2016, o Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo do CHUC apresentou um estudo realizado em doentes com DM1, em que não se conseguiu validar a relação entre a VG e a NP <sup>(34)</sup>. Outros estudos realizados por Christensen et al <sup>(35)</sup> não conseguiram validar esta associação. Contudo, existem outros estudos que tendem a comprovar a associação entre a VG e a NP.

Assim, uma meta-análise <sup>(2)</sup> que incluiu sete estudos realizados em doentes com DM 2, avaliou a associação entre o tempo no alvo e a NP. Os autores concluíram que um aumento no tempo do alvo se associa a uma diminuição da prevalência e gravidade, quer da neuropatia periférica, quer da autonómica. Para além disso, verifica-se também que um tempo no alvo superior a 70 % se associa a uma diminuição significativa da NP. Um dos estudos que fundamentou de forma consistente a relação foi um estudo transversal realizado por LI et al <sup>(36)</sup> com 740 pessoas com DM 2, na qual a doença neuropática periférica foi avaliada por testes eletrofisiológicos.

Feng et al <sup>(37)</sup> realizaram um estudo com o objetivo de avaliar, também, a relação entre o tempo no alvo e a neuropatia periférica através do estudo da disfunção sudomotora, sendo esta disfunção a primeira lesão associada a neuropatia periférica. O estudo envolveu 95 doentes com DM 1, e concluiu que o tempo no alvo se relaciona negativamente com disfunção sudomotora, independente da HbA1c. Assim, a diminuição do tempo no alvo noturno está associada a uma diminuição da função dos nervos sudomotores nas glândulas sudoríparas.

Pai e al <sup>(38)</sup> estabeleceram, numa população de doentes com DM 2, uma associação entre variabilidade do jejum determinada através do CV e o risco de neuropática periférica. O *National Diabetes Care Management Program*, através de um estudo a longo prazo realizado em 36152 pessoas com DM 2 sem polineuropatia, concluiu que a variabilidade a longo prazo da glicemia em jejum foi considerada como um dos fatores preditores de polineuropatia <sup>(39)</sup>. Já Su et al, num estudo realizado em 563 pessoas com DM 2, estabeleceram uma estreita relação entre variabilidade da HbA1c, medida através do CV e a neuropatia glicémica, podendo passar a ser considerado como potente indicador desta complicação <sup>(40)</sup>.

#### **4.4. RELAÇÃO ENTRE VG E DOENÇA MACROVASCULAR (doença coronária, doença vascular periférica e doença cerebro-vascular)**

Estudos como o HEART 2 e o DIGAMI 2 não confirmaram a associação entre a VG e a doença cardiovascular. Contudo, várias outras meta-análises como ADVANCE, VADT (tabela 4) e numerosos estudos clínicos demonstraram que a VG se associa a complicações macrovasculares e à mortalidade, independentemente da HbA1c.

**tabela 5** - ACG= auto -controlo glicémico; CV= coeficiente de variação; DP= desvio padrão; JJ= jejum; MACE= amplitude média das excursões glicémicas; MCG= monitorização contínua da glicose. Adaptado Martinez et al <sup>(17)</sup>

		<b>MÉTRICAS</b>	<b>CONCLUSÕES</b>
ADVANCE <i>analise post hoc</i>	4399, DM2	Glicemia jj e HbA1c (CV)	CV do jj associa-se a eventos micro e macovasculares CV da HbA1c associa-se a eventos macovasculares e mortalidade
DEVOTE 2	7586, DM 2	ACG (DP)	VG associa-se a aumento de hipoglicemias, eventos cardiovasculares e mortalidade
VADT <i>analise post hoc</i>	1791, DM 2	Glicemia jj e HbA1c (CV)	CV do jj associa-se a dç cardio vascular (mas não a CV HbA1c)
Gorst et al <i>meta-análise (36)</i>	DM 1 (7 estudos) DM 2 (13 estudos)	HbA1c (DP e CV)	DP/CV HbA1c associa-se ao aumento de complicações macro e microvasculares (doença renal e retinopatia) tal como de mortalidade.

Em relação aos eventos cardiovasculares e à mortalidade, as hipoglicemias assumem um papel crucial. Este facto foi fundamentado através de estudos como o ACCORD <sup>(41)</sup>. Ora, o risco de hipoglicemia é maior em pessoas com maior VG. Monnier <sup>(42)</sup> demonstrou que em pessoas com DM 2 a incidência de hipoglicemias é 3 a 6 vezes maior, quando apresentavam CV maior de 36%. Assim, se por um lado temos a VG a aumentar o risco de hipoglicemia, por outro temos ação direta na patogénese na aterosclerose. Esta relação é suportada por numerosos estudos. É de realçar que alguns destes estudos foram realizados em doentes com patologia cardíaca e que desconheciam diabetes *mellitus*. Estes dados realçam ainda mais o impacto das conclusões que se podem tirar. Takahashi et al <sup>(43)</sup> verificaram a VG, determinada através do MAGE, na incidência em eventos cardiovasculares. Estudaram 417 doentes com síndrome coronário agudo que efetuaram cateterismo cardíaco e que desconheciam DM prévia. Estes doentes efetuaram MCG, pelo menos durante 24 h, aquando do internamento, e num período de maior estabilidade. Após um seguimento de cerca 39 meses constataram que uma VG (MAGE) mais elevada se associa a eventos cardiovasculares, sendo fator de risco independente para pior prognóstico. Pu et al <sup>(44)</sup> realizaram uma meta-análise e concluíram que em doentes com doença coronária, a variabilidade glicémica elevada, medida por MAGE, aquando da admissão ao hospital estava associada a maior risco de eventos cardiovasculares, e logo a pior prognóstico, sendo tal facto independente do controlo glicémico à admissão. Yu et al <sup>(45)</sup> realizaram um estudo observacional com o objetivo de avaliar o risco cardiovascular e mortalidade, de acordo com a variabilidade glicémica numa população sem diabetes. O estudo concluiu que a variabilidade da glicemia do jejum a longo prazo estava relacionada com enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.

O estudo CARDIA <sup>(46)</sup> é um estudo longitudinal realizado numa população sem doença cardiovascular prévia. O recrutamento iniciou-se nos anos 80 e teve tempo de seguimento durante 30 anos. Numa avaliação posterior dos dados, verificou-se que a variabilidade do jejum, prévia ao diagnóstico de DM e medida pelo CV, a longo prazo está relacionada com a incidência da diabetes, de eventos macrovasculares e mortalidade. Um estudo retrospectivo realizado por Gu et al <sup>(47)</sup> corrobora que na DM tipo 2, a variabilidade da HbA1c determinada pelo DP e CV, se associa à insuficiência cardíaca com função preservada. Num outro estudo, este autor associa esta variabilidade à mortalidade. Conclui que uma estratégia para diminuir a mortalidade e prevenir a insuficiência cárdica passaria pela redução da variabilidade glicémica <sup>(48)</sup>. Um estudo com 420 pessoas com DM 2 constatou que a variabilidade da HbA1c, medida pelo CV, se relacionava com a re-estenose de stents cardíacos <sup>(49)</sup>.

## 5. VARIABILIDADE GLICÉMICA E LESÃO VASCULARES: MECANISMOS SUBJACENTES

Como já descrito, acumulam-se evidências que associam VG às complicações micro e macrovasculares, estando diversos mecanismos subjacentes.

Realçar que um dos mais estudados é o stress oxidativo. Embora existam diversas dificuldades na realização destes estudos, nomeadamente na medição destes radicais, as evidências apoiam para a sua implicação. Por um lado, a hiperglicemia aumenta a produção de ROS (radicais de oxigénio) que inativam o óxido nítrico (NO). Este é um potente vasodilatador e inibe, também, a agregação plaquetar<sup>(20)</sup>. Assim, a sua redução vai promover a disfunção endotelial, tendo um papel importante na aterosclerose. Por outro lado, grandes flutuações interferem com a síntese do NO, a nível endotelial. Estudos *in vitro*, mostram uma maior elevação de marcadores do stress oxidativo quando células endoteliais estão expostas a elevações intermitentes da glicose, comparativamente a uma exposição constante<sup>(20,21)</sup>. De facto, demonstrou-se que a hiperglicemia transitória induz maiores danos vasculares do que uma hiperglicemia mantida, ao acarretar uma maior produção de radicais de oxigénio e citoquinas inflamatórias<sup>(20,21)</sup>. Para além disto, a hiperglicemia promove a ativação da proteinoquinase C (PKC). Esta atua ao nível do crescimento e apoptose de células vasculares, síntese de matriz extracelulares e alteração da homeostase vascular. A PKC também aumenta a produção de ROS, que por sua vez diminui o NO, e aumenta vasoconstritores, como o fator endotelial 1 e ciclo-oxigenase 2, e moléculas envolvidas na agregação plaquetar<sup>(20)</sup>. A diminuição do NO e o aumento de moléculas vasoconstritoras tem um papel crucial no desenvolvimento da aterosclerose. Hiperglicemia crónica e a exposição intermitente a níveis elevados de glicose leva à produção de moléculas que regulam a adesão dos leucócitos ao endotélio e à formação de placa ateromatosa. *In vitro* também foi demonstrado que flutuações da glicose se associam a alteração da PKB, enzima chave na apoptose celular<sup>(20)</sup>.

A VG está igualmente associada a maior risco de hipoglicemia<sup>(42)</sup> o que poderá também estar na base da lesão vascular ao levar à libertação citoquinas, ativar a agregação plaquetar e promover disfunção endotelial<sup>(21)</sup>.

## CONCLUSÃO

Sendo a variabilidade glicémica o principal fator para o surgimento das complicações macrovasculares e microvasculares na pessoa com diabetes, um melhor controlo glicémico conseguido através da utilização das novas métricas, poderá colmatar estes efeitos negativos na saúde das pessoas com diabetes, melhorando de modo significativo a qualidade de vida e aumentar a sua sobrevivência global.

Em suma, apesar dos inúmeros estudos já desenvolvidos sobre o tema, é fulcral a realização de um maior número de estudos longitudinais, de modo a aferir com maior rigor e segurança as vantagens da utilização das novas métricas na redução das complicações macrovasculares e microvasculares na pessoa diabética.

## **AGRADECIMENTOS**

À Doutora Carolina Moreno, quero deixar o meu agradecimento especial por ter aceite orientar o meu trabalho e pela disponibilidade, por todo o conhecimento e ajuda que me deu para que pudesse concluir este trabalho da melhor forma possível. Agradeço ainda toda a paciência, incentivo e amabilidade, que se revelaram fulcrais para a realização deste trabalho.

À Professora Doutora Leonor agradeço a disponibilidade e ajuda na realização desta tese.

Aos meus pais agradeço o apoio e amor incondicional na concretização deste sonho.

À minha irmã por nunca me ter deixado desistir, por ser sempre o meu porto de abrigo.

À minha família e amigos agradeço todo o apoio e carinho ao longo da minha vida.



## BIBLIOGRAFIA

- 1- Classification of Diabetes Mellitus 2019 WHO
- 2- Atlas IDF 2021 10<sup>o</sup> Edição
- 3- International Consensus on use of continuous glucose monitoring. Danne T et al. Diabetes Care 2017 ; 40 : 1631-40
- 4- Rishi Raj et al. Time in Range as measured by continuous glucose monitor, as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes: a systematic review. BJM Open Diab Res Care 2022; 10
- 5- improve Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):102.
- 6- Diabetes - Insulinoterapia intensiva na Diabetes Tipo 1. Manuela Carneiro. 2009
- 7- From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. DeFronzo R. Diabetes 2009; 58 (4): 773-95
- 8- Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. Nat Med. 2006;12(1):75-80.
- 9- Diabetes Factos e números – anos de 2016, 2017 e 2018. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Edição 2019
- 10- Standards of Care in Diabetes-2023 Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1): S191–S202
- 11- Nefropatia Diabética. Bouça et al. Revista Portuguesa de Diabetes. 2021; 16 (2): 80-89
- 12- Greenspan Basic and Clinical Endocrinology 10<sup>o</sup> Ed
- 13- Atlas IDF 2017 8<sup>o</sup> Edição
- 14- Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. Bosn J Basic Med Sci. 2014 Nov 9;14(4):185-90. doi: 10.17305/bjbms.2014.4.203. PMID: 25428668; PMCID: PMC4333964.
- 15- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-986
- 16- The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Nathan D. Diabetes Care 2014; 38 (1): 9-14.
- 17- The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes Paromita et al. Br J Clin Pharmacol 1999; 48 (5): 643-48
- 18- Review of hemoglobin A1c in the management of diabetes. Gallager E. J Diab 2009; march (1): 9-17

- 19- Statement by the American association of clinical endocrinologists consensus panel on continuous glucose monitoring. *Endocrine practice*: 2010 (16)
- 20- Martinez M et al. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BJM Open Diab Res Care* 2021; 9
- 21- Bao Sun et al. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetes «c macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20:9
- 22- Beck et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019; 42: 400-5
- 23- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
- 24- Klipatrick ES et al. A1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2198-202
- 25- Zhou JJ et al. Long-term glucose variability and risk of nephropathy complications on UKPDS, ACCORD e o VADT trials. *Diabetologia*. 2020; 63 (11): 2482-5
- 26- Yoo JH et al. Association between continuous glucose monitoring derived time in range, other metrics and albuminuria in type 2 diabetes, *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 768-76
- 27- Ceriello A et al Diabetes. Variability in A1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid and risk development on chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Obes Metab*, 2017; 19 (11): 1570-8
- 28- Lee CL et al. The variability of glycosylated hemoglobin is associated with renal function decline in patients with type 2 diabetes, *Ther Adv Chronic Dis* 2020: 11 2040622319898370
- 29- Ranjan et al. Improved time in range over 1 year is associated with reduced albuminuria in individuals with sensor-augmented insulin pump treated type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 2882-5
- 30- Lu J et al. Association of time in range assessed by CGM with retinopathy in type 2 diabetes *Diabetes Care* 2018; 18 (11) : 2370-6
- 31- Zhao Q et al. Fasting plasma glucose variability levels and risk of adverse outcomes among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 148:2-31

- 32- Wakasagi. S. et al. Associations between continuous glucose monitoring -derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *BJM Open Diabetes Res Care*. 2021; 9e001923
- 33- Shreur V et al. Risk Factors for development and progression of diabetic retinopathy in deutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2018; 96 (5): 459-64
- 34- Cardoso L et al. The effect of glucose variability on microvascular complications in type 1 diabetes. International Conference on advanced technologies and treatments for diabetes. 2016 (oral presentation)
- 35- Christensen MMB et al. Glycemic variability and diabetic neuropathy in young adults with type 1 diabetes. *Front Endocrinol*; 2020; 11: 644
- 36- Li F e al. Tir generatd by continous glucose monitoring is associated with peripheral nerve function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 166: 108289
- 37- Feng et al. Time in Range especially overnights associated with sudomotor dysfubction in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*; 2021; 13 (1): 119.
- 38- Pai et al. Variability of fasting plasma glucose and the risk of painful diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*; 2018, 44 (2): 129-3
- 39- Yang et all. Variability of fasting plasma glucose increased risks of diabetic polyneuropathy in T2DM. *Neurology*. 2017;88(10):944
- 40- Su JB et al. A1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetol* .2018; 17 (1): 47
- 41- Genuth S et al. Clinical Implications of the ACCORD trial. *Journal of Clinical Endoc & Metab*, 97 (1) 1 2012, 41–48
- 42- Monnier et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 832-8
- 43- Tahahashi et al. Glycemic variability determined with continuous glucose monitoring system can predicy prognosis after acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:116
- 44- Pu Z et al. Acute glycemic variability on admission predicts the prognosis in hospitalized patients with coronary artery didease: a meta-analysis. *Endocrine* 2020; 67 (3) 526-34
- 45- Yu JH et al. Effects of long-term glycemic variability on incident cardiovascular disease and mortality in subjects without diabetes: Anationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16317.
- 46- Bancks et al. Fasting glucose variability in young adulthood and incident diabetes, cardiovascular diseases and all-cause mortality. *Diabetologia*, 2019, 62 (8): 1366-74
- 47- Gu et al. Association of A1c variability and incidence of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. *Hellenic J Cardio* 2018; 59 (2): 91-7

- 48- Gu et al. Association of A1c variability and incidence of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. *Hellenic J Cardio* 2018; 59 (2): 91-7
- 49- Yans et al. Visit to visit A1c variability is associated with instentrestenosis in patients with type 2 diabetes after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol.* 2020, 19 (1): 133