







edição 7 - ano 3 - setembro de 2016

Novos exames

Dosagem de peptídeo C após glicose determina a reserva pancreática em diabéticos do tipo 1

O teste é menos invasivo que o feito com glucagon.

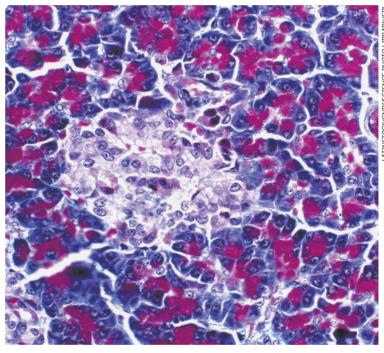
Secretado em concentrações equimolares às da insulina, o peptídeo C consiste no fragmento liberado quando a proinsulina sofre clivagem, dando origem ao hormônio propriamente dito. Dessa forma, serve como marcador de reserva funcional de células beta em diabéticos do tipo 1, nos quais a dosagem de insulina pode ficar prejudicada devido ao consequente aparecimento de anticorpos endógenos, assim como no diagnóstico da hipoglicemia factícia, em que caracteristicamente não se detecta o peptídeo C. Ademais, níveis elevados desse fragmento, concomitantes com quadros de hipoglicemia, podem ser encontrados em casos de insulinoma.

Como a dosagem dessa substância não sofre influência da presença de anticorpos anti-insulina nem da própria insulina, seu nível em jejum, ou depois de qualquer teste de estímulo, tem sido utilizado para o seguimento da história natural da função das células beta no diabetes mellitus tipo 1 (DM1), após o início do uso do hormônio exógeno.

Glicose em vez de glucagon

Tradicionalmente dosado após estímulo com glucagon, o peptídeo C também pode ser mensurado depois da ingestão de 75 gramas de glicose por via oral – ou de acordo com a solicitação médica – nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos. Em indivíduos não diabéticos, a resposta supera seu valor basal em 300% a 400%, aos 30 minutos, e em 250% a 300%, aos 60 minutos.

Por se tratar de uma prova funcional menos invasiva que a de estímulo com glucagon, já que este pode causar náuseas e vômitos em alguns pacientes, a dosagem do peptídeo C depois da administração de



Microscopia de uma ilhota pancreática: em roxo, células beta, cuja função pode ser medida pelo novo teste de peptídeo C pós-estímulo com glicose.

glicose tende a se constituir no exame de escolha para a determinação da função das células beta e da reserva de insulina endógena nos portadores de DM1.

Vale ressaltar que existe uma forte correlação entre os níveis basais de peptídeo C e os obtidos após estímulos de qualquer natureza. Estudos epidemiológicos demonstraram que, em diabéticos, valores inferiores a 0,6 ng/mL podem refletir uma baixa reserva secretória das células betapancreáticas.







De uso recente, o autoanticorpo vem se somar aos já clássicos anti-GAD, anti-ilhota e anti-insulina.

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença multifatorial, na qual a predisposição genética e a exposição a antígenos do ambiente diabetogênico leva à autoimunidade, com perda da função das células beta e consequente ausência de insulina. Costuma ser mais comum em crianças e adultos jovens, embora possa ocorrer em qualquer idade. A forma imunomediada representa pouco mais de 90% do DM1, com positividade para os já clássicos autoanticorpos antitirosinofosfatase (ICA-512), ou anti-ilhota, anti-insulina e antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD).

Entre os indivíduos que desenvolvem DM1, de 95% a 98% apresentam um ou mais desses anticorpos positivos. Já entre os parentes de primeiro grau dessas pessoas, a chance de desenvolver diabetes é muito alta em cinco anos se os três testes tiverem resultados positivos.

Em 2004, Chimienti *et al* descobriram, nas células betapancreáticas, o transportador de zinco do citoplasma para as vesículas intracelulares, importante na secreção de insulina. Em condições normais, após o estímulo de glicose, uma grande quantidade de zinco é liberada e a insulina armazenada nas células betapancreáticas se liga a duas moléculas desse mineral. No DM1, o anticorpo antitransportador de

Presença dos biomarcadores nos diferentes tipo de diabetes

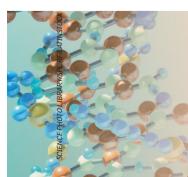
Autoanticorpos	DM1	DM2	LADA
Anti-GAD	+	-	+
Anti-Znt8	+	-	+
Anti-insulina	+	-	+
Anti-ilhota	+	-	+

zinco 8 (anti-Znt8) está presente em 60% a 80% dos pacientes com diagnóstico recente e em 26% dos diabéticos com outros anticorpos negativos (anti-insulina, anti-GAD e anti-ilhota). Em alguns estudos, a presença do anti-Znt8 em indivíduos sem diabetes foi associada a um maior risco de progressão para o DM1.

Assim, a pesquisa desses quatro marcadores está indicada na confirmação do diagnóstico de DM1, na investigação do DM1 de início na vida adulta ou de início tardio (*veja boxe*) e nos casos de hiperglicemia transitória da infância.

Também no adulto

Faz parte do espectro do DM1 o diabetes autoimune latente do adulto (LADA), responsável por 2% a 12% dos casos da doença e caracterizado por uma forma progressiva e lenta de falência na produção de insulina decorrente de autoimunidade. Em geral, é diagnosticado após os 35 anos de idade e acompanhado por outras endocrinopatias autoimunes, tendo, pelo menos, a presença de um ou mais dos autoanticorpos acima mencionados e o peptídeo C diminuído.



Quando as mutações definem a doença

Dentre as formas monogênicas de diabetes, o subtipo mais prevalente é o MODY, que tem padrão autossômico dominante. Os indivíduos acometidos possuem história familiar da doença e apresentam hiperglicemia na infância ou na adolescência, ausência de autoanticorpos anti-ilhota e presença de peptídeo C após três anos de hiperglicemia. Cerca de 10% casos de DM1 e de 2% a 5% dos de DM2 correspondem ao MODY, respectivamente. Até hoje já foram descritos 14 diferentes genes implicados nesse tipo de diabetes, porém as mutações mais comuns se encontram nos genes da glicoquinase (GCK) e no fator



Além das recomendações convencionais, hoje é possível combinar testes que permitem um controle glicêmico em curto, médio e longo prazos.

Existem, atualmente, 387 milhões de diabéticos no mundo, 90% dos quais com DM2, cuja etiologia está relacionada com resistência à ação da insulina, obesidade e sedentarismo. O diagnóstico laboratorial é confirmado por resultados de glicemia de jejum ≥126 mg/dL em duas ocasiões ou, então, por valores ≥200 mg/dL após duas horas no teste oral de sobrecarga ou, ainda, por níveis de glicose ≥200 mg/dL em exames colhidos em qualquer horário, desde que na vigência de sintomas inequívocos de hiperglicemia.

A hemoglobina glicada (HbA1C) também se aplica ao diagnóstico, mas tem maior utilidade para acompanhar os pacientes por refletir as variações glicêmicas das últimas 12 semanas. Assim, essa dosagem é de interesse para o controle do diabetes em médio e longo prazos. A meta da HbA1C costuma ser estabelecida segundo as características de cada pessoa. Níveis abaixo de 7% associam-se a uma significativa redução do surgimento e da progressão de complicações microvasculares da doença.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e a Sociedade Brasileira de Diabetes sugerem a realização do teste duas vezes ao ano para todos os diabéticos. Além disso, recomendam que os indivíduos cujo esquema terapêutico sofreu mudança ou que não estejam atingindo os objetivos repitam a dosagem a cada três meses.

Para ajustes rápidos na terapêutica

Por sua vez, a determinação da frutosamina fornece uma ideia da média das glicemias, só que das últimas duas a três semanas, sendo um parâmetro de controle metabólico do diabético. Recentemente, a dosagem plasmática de 1,5-anidroglucitol (1,5-AG), cujo nível é inversamente proporcional ao da glicemia, também ganhou destaque nesse contexto. À medida que ocorre aumento da taxa de glicose e consequente elevação da reabsorção tubular desse carboidrato, o 1,5-AG passa a ser menos reabsorvido no túbulo, o que leva à diminuição da sua concentração no sangue. Logo, níveis séricos baixos de 1,5-AG estão associados a uma glicemia elevada. Os pacientes que mais se beneficiam dessa dosagem são os que apresentam resultados de HbA1C entre 6% e 8% e nos quais o médico deseja fazer ajustes a cada semana, já que os valores de 1,5-AG refletem elevações glicêmicas transitórias, permitindo um controle mais precoce da taxa de glicose – ou seja, das últimas 24 a 72 horas.

Como interpretar os exames para o diagnóstico de diabetes mellitus

Exame	Glicemia sem	Glicemia de jejum	Glicemia duas horas	HbA1C (%)
Classificação	jejum (mg/dL)	(mg/dL)	após glicose (mg/dL)	
Normal		<100	<140	<5,7
Pré-diabetes (glicemia de jejum alterada)		100 - 125		
Pré-diabetes (tolerância diminuída à glicose)			140 - 199	De 5,7 a 6,4
Risco para diabetes				De 5,7 a 6,4
Diabetes	≥200*	≥126**	≥200**	≥6,5**

^{*}Na presença de sintomas inequívocos de hiperglicemia, não há necessidade de repetição do teste. | **Confirmar em uma segunda ocasião.

de transcrição hepatocítico nuclear 1 A (HNF1A), responsáveis por 75% a 80% dos casos em várias populações estudadas. A hipótese de MODY deve ser cogitada diante de hiperglicemia em indivíduos jovens, história familiar de diabetes com autoanticorpos negativos, ausência de obesidade ou resistência à insulina e, finalmente, hiperglicemia de início nos primeiros seis meses de vida. A confirmação depende de análise genético-molecular, com sequenciamento completo da região codificadora e das junções éxon-íntron dos genes candidatos. A realização do teste, vale sublinhar, pode modificar o tratamento do paciente, predizer o curso clínico e ainda possibilitar um adequado aconselhamento genético.







Gestação, algumas doenças e determinados medicamentos também podem levar ao diabetes.

Além do DM1 e do DM2 e da forma monogênica da doença, a hiperglicemia pode decorrer de outras afecções e do uso de certos medicamentos, assim como surgir durante a gestação. Veja, abaixo, em que situações pensar nessa possibilidade:

Diabetes secundário a outras doenças

Fibrose cística, pancreatite, hemocromatose hereditária, acromegalia, hepatite C, HIV/aids e outras afecções podem determinar o DM, bem como o câncer de pâncreas, relacionado a um risco 50% maior de desenvolvimento de diabetes.

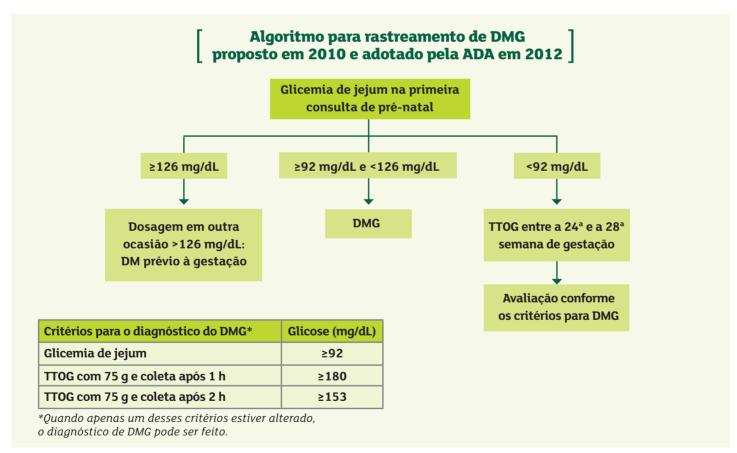
Diabetes medicamentoso

Causado por uso crônico de corticoides, que provoca resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlipemia, e de diuréticos tiazídicos, sinvastatina e atorvastatina, que podem diminuir a secreção de insulina.

Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Contribuem para o surgimento da condição a resistência fisiológica à insulina durante a gestação, o aumento de alguns hormônios placentários, o ganho de peso no período gestacional e a predisposição genética.

O rastreamento deve ser feito em todas as gestantes, já na primeira consulta do pré-natal, pelo fato de o DMG estar associado a aumento da morbimortalidade obstétrica e perinatal, com risco de complicações como rotura prematura de membranas, parto prematuro, feto macrossômico e pré-eclâmpsia, além da maior chance de a mulher desenvolver DM2 no futuro e de a criança se tornar diabética e obesa na vida adulta. O diagnóstico é fechado com base em valores diferentes dos da população geral, conforme o algoritmo aqui reproduzido.



Fonte: Metzger BR. Diabetes mellitus and pregnancy – Chapter 45, pag. 788-804. In: Jameson, J. Larry, MD, PhD. Endocrinology – adult and pediatric. 17th ed., 2016.

saiba+ é uma publicação do Labs a+ medicina diagnóstica

- Responsável técnico: Dr. Wilson Shcolnik (CRM-RJ 52-34610-4) Editora científica: Dra. Barbara Gonçalves da Silva Editora executiva: Solange Arruda
- **Produção gráfica**: Oficina de conteúdo **Impressão**: Promopress **Contribuíram com esta edição**: Dra. Milena Teles, assessora médica em Endocrinologia do Grupo Fleury, Dra. Renata Gomes Nunes e Dra. Paula Farsoun, assessoras médicas do Labs a+

Assessoria médica

RJ: assessoriamedica_rj@grupofleury.com.br

www.labcamaic.com.br

