

Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina

Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetes mellitus individuals on metformin use

Angela Regina Nazário¹, Katherine Unterstell Brittes¹, Lara Braschi Haliski¹, Livia Sayumi Mizobuchi¹, Roberta Ramos Polonio¹

Recebido da Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Observar a prevalência de baixas concentrações séricas de vitamina B12 em pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 usuários de metformina e analisar eventual correlação dos níveis plasmáticos de vitamina B12 com sexo, idade, dose de metformina, tempo de uso, comorbidades e valores de hemoglobina glicada. **MÉTODOS:** Estudo do tipo transversal descritivo retrospectivo realizado por meio de coleta de dados em prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia de um hospital em Curitiba (PR), entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2, em tratamento com metformina por, no mínimo, 12 meses, e que possuíam registro de coleta sérica de vitamina B12. Foram excluídos pacientes submetidos à gastrectomia prévia e em suplementação de vitamina B12. **RESULTADOS:** Foram incluídos na amostra 290 pacientes, com predomínio na faixa etária de 50 a 70 anos (58,3%). Na amostra, 32,8% dos pacientes apresentaram deficiência nos níveis séricos de vitamina B12 (<200pg/mL) e 36,9% possível deficiência (200 a 300pg/mL), sendo que apenas 30,3% não apresentaram este déficit. A maioria dos pacientes utilizou metformina por 5 a 15 anos e, destes, 31,7% apresentaram deficiência ou possível deficiência de vitamina B12. **CONCLUSÃO:** Os achados sugerem alta prevalência de deficiência e possível deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos usuários de metformina. Tendo em vista a gravidade das possíveis micro e macrocomplicações advindas da deficiência, seriam

ideais o rastreamento da deficiência e a suplementação vitamínica em pacientes diabéticos usuários de metformina.

Descritores: Diabetes Mellitus Tipo 2/tratamento farmacológico; Vitamina B12/sangue; Metformina

ABSTRACT

OBJECTIVE: To observe the prevalence of low vitamin B12 serum concentrations in Type 2 Diabetes Mellitus patients on use of metformin, and to analyze the possible correlation of plasma levels of vitamin B12 with: gender, age, metformin dose, time of use, comorbidities, and glycated hemoglobin values. **METHODS:** This is a retrospective descriptive cross-sectional study performed with data collection in medical records of patients attended at the endocrinology clinic of Hospital da Cruz Vermelha, in the city of Curitiba, state of Paraná, between January 2014 and December 2016. All patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus who were treated with metformin for at least 12 months and who had a serum vitamin B12 collection record were included. All patients undergoing previous gastrectomy and vitamin B12 supplementation were excluded. **RESULTS:** The sample consisted of 290 patients, predominantly in the 50-70 age group (58.3%). In the sample, 32.8% of the patients had vitamin B12 deficiency (<200 pg/ml), and 36.9% had a possible deficiency (200-300 pg/ml), with only 30.3% having no deficiency. Most patients used metformin for 5 to 15 years, and 31.7% had a deficiency or a possible deficiency of vitamin B12. **CONCLUSION:** The findings suggest a high prevalence of vitamin B12 deficiency, and possible deficiency in diabetic patients using metformin. Given the severity of possible micro- and gross complications from the deficiency, screening for deficiency and vitamin B12 supplementation in diabetic patients using metformin would be optimal.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy; Vitamin B12/blood; Metformin

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), previamente conhecido como “diabetes não insulino-dependente”, é caracterizado por resistência à insulina e déficit secretório das células betapancreáticas. A Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013, esti-

1. Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 27/11/2017 – Data de aceite: 13/12/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Lara Braschi Haliski

Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5.300, Bloco

Amarelo-Medicina – Cidade Industrial

81280-330 – Curitiba, PR, Brasil

E-mail: lara_b_h@hotmail.com

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: parecer 1.991.965

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

mou no Brasil prevalência de 6,9% da população acima de 18 anos com diagnóstico de DM2, sendo 7,0% mulheres e 5,4% homens.⁽¹⁾

O tratamento do DM2 inclui mudança no estilo de vida, uma variedade de medicações orais e insulinização, em casos mais graves e refratários. O medicamento de primeira escolha para tratamento oral, de acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), é a metformina. Ela promove melhora no prognóstico dos pacientes diabéticos ao aumentar a sensibilidade à insulina e diminuir riscos cardiovasculares e de mortalidade.⁽²⁾

Em 1969, Berchtold et al. relataram evidências de má absorção de vitamina B12 em pacientes tratados com metformina por apenas 3 meses. No mesmo sentido, a ADA, em sua publicação *Standards of Medical Care in Diabetes*, refere que o uso do hipoglicemiante oral está associado com a deficiência de vitamina B12.^(2,3) Já em 1971, Tomkin et al. recomendaram que todos os pacientes submetidos à terapia com metformina a longo prazo realizassem testes séricos anuais de dosagem de vitamina B12, com base em uma avaliação transversal.⁽⁴⁾ Estudo publicado em 2014 demonstrou que os efeitos da metformina nos níveis de vitamina B12 afetou de 10 a 20% dos pacientes tratados.⁽⁵⁾ Corroborando estes estudos, o DPPOS (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study*), conduzido pelo *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK), preconiza a realização de coleta sérica periódica em pacientes tratados com o medicamento, especialmente naqueles portadores de anemia ou neuropatia periférica.⁽²⁾

Considerando-se que a deficiência de vitamina B12 acarreta importantes consequências ao organismo e observado o grande número de pacientes portadores de DM2 em uso de metformina, faz-se importante avaliar a prevalência dessa condição, para nortear condutas de maneira prospectiva.

Este estudo teve como objetivo observar a prevalência de baixas concentrações séricas de vitamina B12 em pacientes portadores de DM2 em uso de metformina. Ainda, objetivou-se analisar eventual correlação dos níveis plasmáticos de vitamina B12 com sexo, idade, dose de metformina utilizada, tempo de uso deste medicamento, comorbidades e valores de hemoglobina glicada (HbA1c).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo transversal descritivo retrospectivo, realizado por meio de coleta de dados em prontuários de pacientes atendidos em um ambulatório de endocrinologia de um hospital em Curitiba (PR), entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. Foram incluídos no trabalho todos os pacientes com diagnóstico de DM2, em tratamento com metformina por, no mínimo, 12 meses e que possuíam registro de coleta sérica de vitamina B12. Foram excluídos do estudo pacientes submetidos a gastrectomia prévia e em suplementação de vitamina B12.

Os dados coletados incluíram: sexo, idade, dose de metformina utilizada, tempo de uso deste medicamento, comorbidades, valores de HbA1c e níveis séricos de vitamina B12. Os participantes foram reunidos em três grupos com base na relevância clínica da concentração sérica de vitamina B12, definindo-se a

deficiência de vitamina B12 como valores <200pg/mL (Grupo 1), possível deficiência de vitamina B12 como valores entre 200-300pg/mL (Grupo 2) e suficiência de vitamina B12 valores >300pg/mL (grupo 3). Os dados foram analisados por meio de planilhas dos *softwares* Google Docs e Microsoft Excel®.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Positivo em março de 2017 (1.991.965). Por se tratar de um estudo retrospectivo, foi dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) junto ao comitê de ética.

RESULTADOS

Foram analisados 290 prontuários. A deficiência nos níveis séricos de vitamina B12 foi aferida em 32,8% dos pacientes (Grupo 1), enquanto o quadro de possível deficiência foi observado em 36,9% dos participantes deste trabalho (Grupo 2). Estes dados podem ser observados na tabela 1.

Na amostra estudada, a maioria dos pacientes era do sexo feminino (n=202). A despeito disso, 36% dos homens apresentam deficiência de vitamina B12 (Grupo 1), e 31% das mulheres demonstram tal deficiência (Tabela 2).

A maior faixa etária situou-se entre os 50 a 70 anos, correspondendo a 58,3% da amostra. Já os sujeitos com idade inferior a 50 anos e com idade superior a 70 anos representaram, respectivamente, 14,4% e 27,3% dos pacientes. Correlacionando-se as idades dos pacientes com os grupos em que foram reunidos, 17,6% dos sujeitos com 50 a 70 anos demonstraram deficiência de vitamina B12 (Grupo 1) e 20,1%, possível deficiência desta vitamina (Grupo 2). Esta carência foi observada em 5,5% dos pacientes com idade inferior a 50 anos (Grupo 1) e em 9,6% dos indivíduos com idade superior a 70 anos (Figura 1).

Entre os pacientes que administraram a dose de metformina de 500 a 999mg diariamente, 5,1% apresentaram deficiência de vitamina B12 (Grupo 1) e 10,3% possível deficiência (Grupo 2); já entre os que utilizaram de 1.500 a 2.550mg, 22,4% apresentaram deficiência (Grupo 1), enquanto 22% exprimiram possível deficiência (Grupo 2) (Figura 2).

Tabela 1. Prevalência da deficiência de vitamina B12

Grupo	Vitamina B12	n (%)
1	Deficiência <200pg/mL	95 (32,8)
2	Possível deficiência 200-300pg/mL	107 (36,9)
3	Improvável deficiência >300pg/mL	88 (30,3)

Tabela 2. Prevalência da deficiência de vitamina B12 entre homens e mulheres, independentemente

Grupos	Masculino n (%)	Feminino n (%)
1	32 (36,3)	63 (31,2)
2	35 (39,8)	72 (35,6)
3	21 (23,9)	67 (33,2)
Total	88 (100,0)	202 (100,0)

A maioria dos pacientes fez uso de metformina por 5 a 15 anos. Nesta faixa analisada, 14,8% dos sujeitos apresentaram deficiência de cobalamina (Grupo 1), enquanto em 16,9% foi visualizado o quadro de possível deficiência (Grupo 2) (Figura 3).

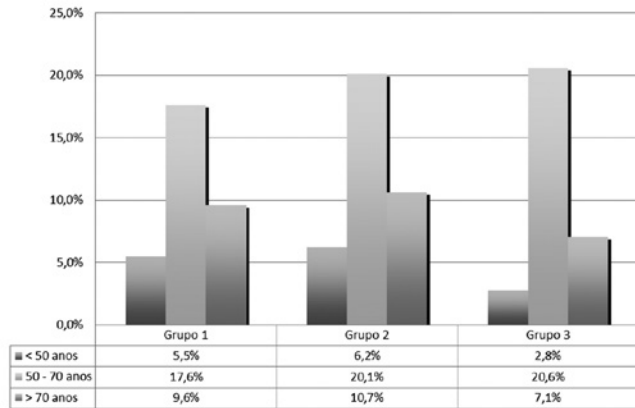


Figura 1. Prevalência da deficiência de vitamina B12, conforme a idade.

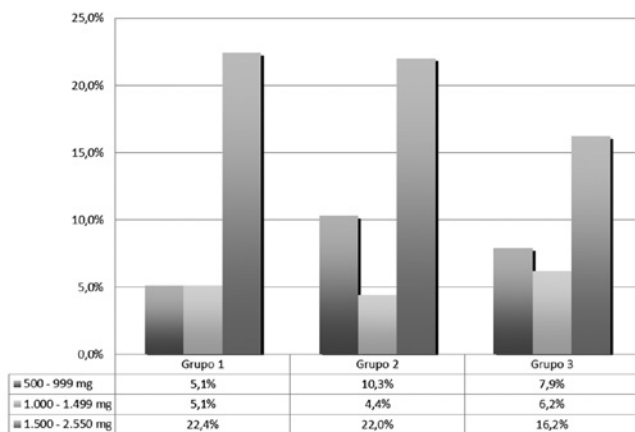


Figura 2. Prevalência da deficiência de vitamina B12 conforme a dose de metformina.

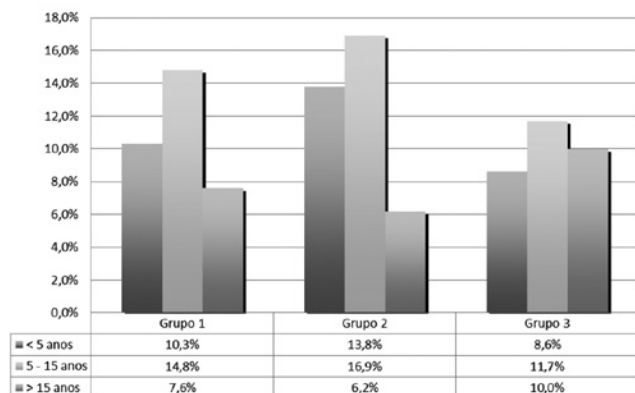


Figura 3. Prevalência da deficiência de vitamina B12, conforme o tempo de uso de metformina.

Dentre as comorbidades pesquisadas, 83,1% dos pacientes possuíam hipertensão arterial sistêmica, 51,4% dislipidemia, 35,9% sobrepeso, 11,7% retinopatia, 8,3% neuropatia periférica e 4,5% nefropatia (Tabela 3).

No tocante à dosagem de HbA1c, 6,2% dos pacientes com doses deficientes de cobalamina (Grupo 1) apresentaram HbA1c na faixa de 5,7 a 6,4%, enquanto 5,5% dos sujeitos nesta faixa de HbA1c apresentaram possível deficiência desta vitamina (Grupo 2). Por fim, a maioria dos pacientes apresentou HbA1c em nível superior a 8%, nos três grupos estudados (Figura 4).

DISCUSSÃO

Estudos realizados no Reino Unido e nos Estados Unidos demonstraram prevalência da deficiência de vitamina B12 de cerca de 6% em pessoas com menos de 60 anos e de aproximadamente 20% em pessoas com mais de 60 anos, quando considerada a população em geral, isto é, independente de outras comorbidades associadas. Em toda a América Latina, aproximadamente 40% das crianças e adultos têm deficiência ou possível deficiência deste micronutriente. Já em países africanos e asiáticos, a prevalência deste quadro deficitário é muito maior: verifica-se insuficiência de níveis séricos de cobalamina em 70%

Tabela 3. Comorbidades de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina

Comorbidades	n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	241 (83,1)
Dislipidemia	149 (51,4)
Sobrepeso	104 (35,9)
Hipotireoidismo	67 (23,1)
Vasculopatia	34 (11,7)
Retinopatia	34 (11,7)
Complicações cardiovasculares	33 (11,4)
Neuropatia	24 (8,3)
Nefropatia	13 (4,5)

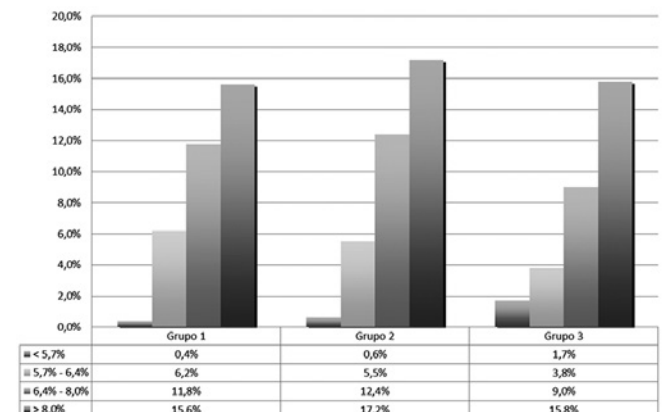


Figura 4. Hemoglobina glicada vs. dosagem de vitamina B12.

dos escolares do Quênia, 80% dos pré-escolares indianos e em 70% em adultos indianos.⁽⁶⁾

Em ensaio controlado randomizado realizado, a prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes com DM2 que não possuíam histórico de uso de metformina resultou em 13,6%. Neste mesmo estudo, a metformina reduziu os níveis séricos de vitamina B12 em 22% dos pacientes, quando comparada ao placebo.⁽⁷⁾ No mesmo sentido, em estudo realizado na Nova Zelândia por Haeusler et al., a prevalência da deficiência da vitamina B12 em pacientes com DM2 em tratamento com metformina foi de 10 a 20%.⁽⁵⁾ Ainda, no estudo publicado por Kibirige e Mwebaze, a prevalência de deficiência de vitamina B12 pode variar de 5,8 a 33%.⁽⁸⁾ De forma similar, no presente trabalho, encontrou-se prevalência de 32,8% em relação ao quadro deficitário em análise. Vale ressaltar que diversas definições de deficiência de vitamina B12 são utilizadas nos diferentes estudos, o que pode explicar esta variação na prevalência.

No tocante à variável sexo, assim como demonstrado na literatura revisada, não se observou importante diferença de prevalência da deficiência em questão entre homens e mulheres. Segundo Pflipsen et al., tais valores corresponderam a 22% e 24%, respectivamente e, em nossa pesquisa, a 36% e 31%, nesta ordem.⁽⁷⁾

Com relação à variável idade, assim como demonstraram Haeusler et al., observamos, em nossa análise, que ela é inversamente proporcional aos níveis séricos de vitamina B12.⁽⁵⁾ A prevalência de insuficiência de vitamina B12 em nossa amostra, entre os pacientes com idade superior a 50 anos, foi de 58%, enquanto que, em indivíduos com menos de 50 anos, resultou em apenas 11,7%.

No que diz respeito ao tempo de uso e à dose da metformina, alguns trabalhos apresentam posicionamento divergentes. Kos et al. afirmam que a diminuição dos níveis de cobalamina são dependentes do tempo e da dose utilizada.⁽⁹⁾ O estudo randomizado multicêntrico controlado realizado por de Jager et al. corrobora este posicionamento.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, a pesquisa de Nervo et al., envolvendo 400 pacientes com DM2, mostrou que, dentro de apenas 16 semanas de uso de metformina, o que é considerado pelos autores como um curto intervalo de tempo, os pacientes tiveram níveis médios de vitamina B12 reduzidos em 14%.⁽¹¹⁾ No mesmo sentido, a pesquisa de Konzen et al. não associou a dose da metformina e o tempo de uso da medicação com maiores reduções dos níveis séricos dessa vitamina.⁽¹²⁾ Da mesma forma, não foi possível constatar, em nosso trabalho, associação entre tempo, dose e diminuição nos níveis séricos.

As repercussões clínicas da deficiência de vitamina B12 são de suma importância, devido às consequências graves que podem causar a longo prazo, como danos neurológicos, que incluem demência, psicose e esquizofrenia.⁽¹²⁾ A carência de cobalamina também está associada à ocorrência de neuropatia periférica. Em pacientes diabéticos, esta neuropatia pode ser equivocadamente atribuída à neuropatia periférica diabética, podendo levar ao uso desnecessário de antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes.⁽¹³⁾ Na população estudada, a prevalência de neuropatia periférica foi de 8,3% – um valor significativo, embora inferior ao encontrado na população analisada por de Jager et al., que foi de 13,3%.⁽¹⁰⁾

Sob outro enfoque, a hipertensão arterial sistêmica é associada a um maior grau de resistência à insulina, que, somada ao fato de os medicamentos anti-hipertensivos serem potencialmente agravantes deste quadro, os portadores desta doença de base tornam-se mais suscetíveis a desenvolver diabetes. Tal associação, conforme sustenta Francisco et al., preocupa, em especial, porque a hipertensão nos pacientes com DM2 aumenta o risco de complicações cardiovasculares. A respeito disto, encontramos, neste estudo, alta prevalência desta patologia sistêmica combinada ao diabetes, isto é, 83,1%.⁽¹⁴⁾

Ainda, a estreita relação entre DM2 e doença renal crônica pode ser explicada pela maior predisposição ao desenvolvimento de nefropatia, cuja prevalência abrangeu 4,5% dos pacientes da nossa amostra. É notório o fato de a hipertensão e o diabetes constituírem as principais causas de insuficiência renal crônica.⁽¹⁴⁾

A dosagem de HbA1c é essencial para o monitoramento da efetividade do tratamento nos pacientes diabéticos. De acordo com o algoritmo publicado em 2017 pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a meta ideal de HbA1c para adultos diabéticos não gestantes fixa-se em torno de 7,0%; já em idosos com condições clínicas mais complexas, este valor pode alcançar até 8,0%. Em casos particulares, como idosos fragilizados e indivíduos com esperança de vida limitada, o nível de HbA1c de 8,5% é tolerado. De acordo com a diretriz da SBD, o valor de 6,5% referente à HbA1c corresponde ao ponto de inflexão para a prevalência de retinopatia diabética. Sobre estes valores, observamos que apenas 18,2% dos pacientes apresentaram HbA1c <6,5%, enquanto que 33,2% foram inseridos na faixa de 6,4% a 8% e, de forma ainda mais preocupante, 48,6% da população estudada apresentou HbA1c em nível >8%.⁽¹⁵⁾

Destacamos a importância deste trabalho, uma vez que, atualmente, não há diretrizes brasileiras que postulem o rastreio rotineiro da deficiência de vitamina B12 entre pacientes com DM2, o que seria o passo de triagem preliminar para esta carência. Esta prática, inclusive, já é recomendada pelo sistema de saúde neozelandês e pela ADA, em sua recente diretriz publicada em 2017. Destarte, mostra-se apropriada a dosagem de vitamina B12 em todos os pacientes na vigência de terapia com metformina, sendo recomendado em locais de fácil acesso o uso de métodos mais sensíveis e específicos, como as concentrações séricas de homocisteína e de ácido metilmalônico, especialmente entre pacientes diabéticos tipo 2 com concentrações de vitamina B12 séricas limítrofes (de 200 a 400pg/mL) e manifestações hematológicas sutis. Dada a alta prevalência de níveis séricos reduzidos de vitamina B12 em idade superior a 50 anos, defendemos que o rastreio pode ser seguramente restrito a estes indivíduos.^(2,5,8,13)

Por fim, quando diagnosticada e tratada a tempo, esta deficiência, que pode causar danos severos e irreversíveis ao organismo, é facilmente prevenida, já que seu tratamento é geralmente fácil, barato, seguro e eficaz.⁽¹⁰⁾

CONCLUSÃO

A prevalência da deficiência de vitamina B12 na população estudada, qual seja, portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 em uso de metformina, por, no mínimo, 12 meses, foi alta, podendo haver relação do uso de tal medicamento ao quadro carencial em questão.

As variáveis analisadas permitiram inferir que não houve diferença significativa de prevalência da deficiência de cobalamina entre homens e mulheres; existe maior prevalência desta deficiência com o aumento da idade; pode haver fraca relação entre tempo de uso e dose do medicamento com o déficit do micronutriente referido; mas, por outro lado, é possível a ligação entre as prevalências da hipertensão arterial sistêmica e a do *diabetes mellitus* tipo 2.

Quantificar a prevalência desta carência é importante, pois possibilita planejar e alocar recursos futuros de maneira racional. Ainda, tendo em vista a gravidade das possíveis micro e macro-complicações advindas desta condição deficitária e, por outro lado, sua fácil prevenção, rastrear precocemente, a fim de suplementar a falta de vitamina B12 em diabéticos do tipo 2 que usam metformina, será benéfico.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01.07.2013 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2013. [citado 2017 Nov 21]. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/default.shtm>
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):1-142.
3. Berchtold P, Dahlqvist A, Gustafson A, Asp NG. Effects of a biguanide (Metformin) on vitamin B12 and folic acid absorption and intestinal enzyme activities. *Scand J Gastroenterol*. 1969;6(8):751-4.
4. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*. 1971;2(5763):685-7.
5. Haeusler S, Parry-Strong A, Krebs JD. The prevalence of low vitamin B12 status in people with type 2 diabetes receiving metformin therapy in New Zealand—a clinical audit. *NZ Med J*. 2014;127(1404): 8-16.
6. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ* [Internet]. 2014[cited 2017 Jn 19]; 349:g5226. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5226>
7. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):528-34. Erratum in: *J Am Board Fam Med*. 2010;23(5):695.
8. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified?. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):17.
9. Kos E, Liszek M, Emanuele M, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2011;18(2):179-84.
10. de Jager J, Kooy A, Leher P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181.
11. Nervo M, Lubini A, Raimundo F, Faulhaber GA, Leite C, Fischer LM, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):46-9.
12. Konzen DN, Santos CE, Bulle DJ, Renner JD. Avaliação dos níveis séricos de vitamina B12 em pacientes diabéticos usuários de metformina de uma unidade de saúde do Vale do Rio Pardo. *Rev. AMRIGS*. 2016;60(2):82-6.
13. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2013;60(12):1275-80.
14. Francisco PM, Belon AP, Barros MB, Carandina L, Alves MC, Goldbaum M, et al. Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(1):175-84.
15. Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2017 [Internet]. São Paulo, SBD; 2017. [citado 2017 Nov 21]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/POSICIONAMENTO-OFICIAL-SBD-02-2017-ALGORITMO-SBD-2017.pdf>.