

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E  
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL  
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA  
COMPUTACIONAL

JOÃO FREDERICO DA ROCHA POHL

**GLICOSÍMETROS PORTÁTEIS: ANÁLISE ESTATÍSTICA DA  
PRECISÃO E EXATIDÃO**

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ  
Setembro de 2019

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES – UCAM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E  
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL  
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA  
COMPUTACIONAL

João Frederico da Rocha Pohl

**GLICOSÍMETROS PORTÁTEIS: ANÁLISE ESTATÍSTICA DA  
PRECISÃO E EXATIDÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Mestrado em Engenharia de Produção da  
Universidade Candido Mendes –  
Campos/RJ, para obtenção do grau de  
MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL  
E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

Orientador: Prof. Francisco de Assis Léo Machado

Coorientador: Prof. Fábio Freitas da Silva

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ  
Setembro de 2019

## Catálogo na Fonte

Preparada pela Biblioteca da **UCAM – CAMPOS**

026/2020

Pohl, João Frederico da Rocha.

Glicosímetros portáteis: análise estatística da precisão e exatidão. / João Frederico da Rocha Pohl. – 2019.  
32 f.

Orientador: Francisco de Assis Léo Machado.  
Coorientador: Fabio Freitas da Silva.

Dissertação de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional – Universidade Candido Mendes – Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, 2019.  
Referências: f. 32-36.

1. Glicemia. 2. Glicosímetro. I. Universidade Candido Mendes – Campos.  
II. Título.

CDU – 616-379-008.64

Bibliotecária Responsável: Flávia Mastrogirolamo CRB 7ª-6723

JOÃO FREDERICO DA ROCHA POHL

**GLICOSÍMETROS PORTÁTEIS: ANÁLISE ESTATÍSTICA DA  
PRECISÃO E EXATIDÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Mestrado em Engenharia de Produção da  
Universidade Candido Mendes –  
Campos/RJ, para obtenção do grau de  
MESTRE EM PESQUISA OPERACIONAL  
E INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL

Aprovado em 20 de setembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Francisco de Assis Léo Machado, D.Sc. – orientador  
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES - CAMPOS

---

Prof. Fabio Freitas da Silva, D.Sc. – co-orientador  
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES - CAMPOS

---

Prof. Eduardo Shimoda, D.Sc  
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES - CAMPOS

---

Prof. Cláudia Boechat Selfitelli, D.Sc  
IFF - CAMPOS

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ  
2019

Dedico este trabalho a meus familiares, em especial a minha filha Júlia, por entenderem os momentos de ausência e por serem alicerce na conclusão dessa jornada.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos colegas de mestrado pois o nosso convívio tornou mais leve esta caminhada. Aos professores que nos orientaram e ampliaram nosso conhecimento. Agradeço ao meu orientador, Eduardo Shimoda, pela paciência, companheirismo e dedicação em concluir essa etapa.

Agradeço ao Dr. Maron Elkik, grande amigo que motivou boa parte dessa caminhada.

Agradeço aos meus pais e meus irmãos por serem a base de tudo.

Agradeço ao meu pai, Benedicto Pohl, por ser exemplo de perseverança e dedicação. A minha filha Julia, por ser a razão de tudo.

*“Nós somos o que fazemos repidamente.  
A excelência, portanto, não é um ato, mas  
um hábito”.  
(Aristóteles)*

## RESUMO

### GLICOSÍMETROS PORTÁTEIS: ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRECISÃO E EXATIDÃO

O presente trabalho tem como objetivo verificar a precisão de glicosímetros portáteis de duas marcas, bem como a exatidão dos mesmos quando comparados a resultados laboratoriais. Para tal, foram colhidas 180 amostras sanguíneas venosas de 57 pacientes e cada amostra teve o nível glicêmico medido por três aparelhos de duas marcas e no laboratório. A seguir, verificou-se a variação percentual dos valores de glicemia medida por cada aparelho em relação ao valor mensurado no laboratório e estas variações foram agrupadas em faixas de variação. Também foram comparadas as médias de glicemia medida por glicosímetros com a glicemia medida em laboratório. De forma geral, percebeu-se que há tendência, em considerável parcela das amostras, dos glicosímetros superestimarem os valores de glicemia, tanto verificando as frequências quanto comparando-se as médias. Por outro lado, para uma mesma marca de glicosímetros, as médias não diferiram significativamente entre os aparelhos testados. Pode-se concluir que os glicosímetros portáteis testados tem boa precisão, porém baixa exatidão.

Palavras-chave: Glicemia. Glicosímetro portátil. Precisão. Exatidão.



## ABSTRACT

### PORTABLE GLYCOSIMETERS: STATISTICAL ANALYSIS OF PRECISION AND ACCURACY

The present work aims to verify the precision of portable glucometers of two brands, as well as their accuracy when compared to laboratory results. For this, 180 venous blood samples were collected from 57 patients and each sample had the glycemic level measured by three two-branded devices and in the laboratory. Then, the percentage variation of blood glucose values measured by each device in relation to the value measured in the laboratory was verified and these variations were grouped into ranges. Means of blood glucose measured by glucometers were compared with blood glucose measured in the laboratory. In general, it was noticed that there is a tendency, in a considerable portion of the samples, of the glucose meters to overestimate the blood glucose values, both verifying the frequencies and comparing the averages. On the other hand, for the same brand of glucometers, the averages did not differ significantly between the tested devices. It can be concluded that the portable glucometers tested have good precision but low accuracy.

Keywords: Blood glucose. Portable glucometer. Precision. Accuracy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Frequências de amostras com o nível de glicemia medida com hemoglicosímetro portátil abaixo de 10%, entre -10 e +10% e acima de 10% em relação ao resultado laboratorial. ....	27
Figura 2- Frequências de desvios, em diferentes faixas, dos resultados de medições do nível de glicemia mensuradas com hemoglicosímetro em relação resultado laboratorial.....	28
Figura 3– Médias e erros-padrão do nível de glicemia medidas no laboratório e nos glicosímetros das Marcas A e B. ....	29
Figura 4– Níveis médios de glicemia dos aparelhos e teste laboratorial, bem como a comparação estatística indicada pelas letras. ....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Precisão mínima para sistemas de AMGS de acordo com a ISO 15197 e a versão do Food Drug Administration.....	18
Tabela 2- Número de erros na técnica de medição de 100 usuários-leigos observados pela equipe do estudo.....	22

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Quadro esquemático ilustrando o desenho experimental da obtenção da glicemia nos pacientes. ....	24
--	----

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
AMGS	Automonitoramento da glicose no sangue
DM	Diabetes mellitus
FDA	Food Drug Administration
GEC	Grade de erro de consenso
IDF	International Diabetes Federation
OMS	Organização Mundial de Saúde
POC	Point-of care
SAEG	Sistema para Análises Estatísticas e Genéticas
UTI	Unidades de terapia intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	13
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	13
1.2	OBJETIVO	15
1.3	ESTRUTURAÇÃO DO TRABALHO	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	16
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	23
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	27
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	31
5.1	CONCLUSÕES	31
5.2	TRABALHOS FUTUROS	31
	<b>REFERÊNCIAS</b>	32

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo. Atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 415 milhões de portadores de DM mundialmente, conforme descrito pela International Diabetes Federation (IDF, 2015).

A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (WHO, 2016).

Em 2015, a IDF (2015) estimou que 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 642 milhões em 2040.

Segundo a Organização Mundial De Saúde (OMS, 2009), a glicemia elevada é o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco.

Pelo fato de o diabetes estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações

não traumáticas de membros inferiores, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu desenvolvimento econômico. A carga será maior, porém, nos países em desenvolvimento, pois a maioria ainda enfrenta desafios no controle de doenças infecciosas, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (OLIVEIRA; MONTENEGRO; VENCIO ,2017).

A hiperglicemia pode estar presente em até 38% dos pacientes hospitalizados. Ela decorre de três condições: diagnóstico prévio conhecido de DM, diagnóstico prévio desconhecido de DM ou hiperglicemia do estresse (UMPIERREZ *et al.*, 2002).

A presença de hiperglicemia em ambiente hospitalar associa-se a prolongamento da estadia, maior demanda de recursos humanos e aumento dos custos hospitalares, além de constituir importante fator de morbimortalidade, estando diretamente relacionada ao aumento de complicações cardiovasculares, de distúrbios hemodinâmicos e hidroeletrólíticos, de quadros infecciosos, de comprometimento do processo de cicatrização e de fenômenos trombóticos (KRINSLEY, 2003).

A hiperglicemia é um evento comum em unidades de terapia intensiva (UTI) e, em situações agudas, se associa à pior prognóstico. Assim, a mensuração desta de forma fidedigna é fator determinante para a condução do tratamento do paciente (ARGOLLO *et al.*, 2010).

A hiperglicemia hospitalar é definida por valores de glicemia maiores que 140 mg/dl. A persistência de glicemia acima desses patamares deve ser enfatizada na ficha de admissão, requerendo acompanhamento por equipes especializadas em controle glicêmico hospitalar (FALCIGLIA *et al.*, 2009)

Atualmente, recomenda-se como meta terapêutica um patamar de glicemia entre 140 e 180 mg/dl para a maioria dos pacientes críticos e não críticos (MOGHISSI *et al.*,2009)

A equipe de enfermagem, em sua prática no cuidado a esses pacientes na UTI, segue os protocolos de insulina em relação à vazão da droga, de acordo com o resultado da glicemia, geralmente capilar. Contudo, não há, nesses protocolos, uma padronização da coleta, quanto à melhor via, ficando a cargo de cada profissional essa avaliação e discernimento, já que não existem grandes estudos ou consensos de especialistas que determine qual a via para coleta de sangue que fornece os



valores de glicemia mais fidedignos quando comparados a análise laboratorial, que se constitui no “padrão-ouro” (ARGOLLO *et al.*, 2010).

## 1.2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi comparar a acurácia de glicosímetros de marcas diferentes, quando comparados à dosagem realizada em laboratório (controle), bem como verificar, entre os glicosímetros de uma mesma marca, qual o grau de precisão.

## 1.3 ESTRUTURAÇÃO DO TRABALHO

O trabalho está estruturado em 5 capítulos. Os capítulos 2, 3 e 4 constam no formato de artigo.

O presente capítulo, Introdução, apresenta a contextualização do tema, a importância do estudo e o objetivo do trabalho.

No capítulo 2, é apresentada a revisão da literatura relacionada ao tema precisão e exatidão de glicosímetros portáteis.

No capítulo 3, é apresentada a metodologia adotada no trabalho para coleta dos dados bem como os procedimentos estatísticos para análises dos mesmos.

O capítulo 4 consiste na apresentação dos resultados, na forma de tabelas e gráficos e a discussão acerca dos resultados.

O capítulo 5, Considerações finais, apresenta as conclusões e a proposta para trabalhos futuros.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Segundo Hirsch (2011) após os resultados do estudo clínico *Diabetes Control and Complications Trial* realizado em 1993, o automonitoramento da glicose no sangue (AMGS) foi considerado o tratamento de referência para pacientes com diabetes tipo 1. Também há evidências que o automonitoramento glicêmico contribui para uma gestão adequada do diabetes tipo 2 (KARTER *et al.* 2001). Os principais ensaios clínicos demonstraram a eficácia do AMGS em pacientes tratados com insulina, mostrando os benefícios do controle glicêmico intensivo sobre as complicações do diabetes (ADA, 2010). Segundo Meguro *et al.* (2005) o automonitoramento desempenha um papel fundamental no controle da diabetes, pois tem potencial de fornecer em tempo real o feedback dos níveis de glicose no sangue (IDF, 2014); o que de acordo com a *American Diabetes Association (ADA)*, permitem que os pacientes avaliem se os alvos glicêmicos estão sendo alcançados (ADA, 2010). Para realizar esse tipo de monitoramento a ADA (2003) recomenda o uso de glicosímetros, seja para o autocontrole, ou ambientes clínicos.

A ISO 15197 especifica uma série de requisitos para o projeto e desenvolvimento, teste de segurança e avaliação de desempenho analítico para sistemas de monitoramento de glicose *in vitro*. Esses sistemas de automonitoramento mensuram o nível de glicose no sangue capilar e são destinados a pacientes para o controle do diabetes mellitus (ISO, 2013). A primeira versão desta norma foi publicada em 2003 e posteriormente revisa em 2013. Um dos principais pontos de mudança diz respeito aos critérios de precisão mais rigorosos e algumas mudanças nos procedimentos de teste (FRECKMANN *et al.*, 2015). Para o

Freckmann et al. o desempenho analítico é um critério essencial para manter a alta qualidade de sistemas AMGS que inclui avaliação de precisão da medição e acurácia do sistema. Adicionalmente, na versão revisada da ISO 15197, foi incorporada a análise da grandeza de influência, isto é, hematócrito e substâncias interferentes como medicamentos, além disso, avalia também a estabilidade de reagentes e materiais que não foram incluídos na versão anterior. Outro ponto relevante na revisão foi referente aos lotes de tiras de teste que passou de 1 para 3 lotes, permitindo uma avaliação mais abrangente do sistema. Estudos mostraram que existe diferença significativa na qualidade da medição de tiras de diferentes lotes para um mesmo sistema. Essa variabilidade pode afetar a confiabilidade das medidas glicêmicas e, conseqüentemente, comprometer decisões terapêuticas (BAUMSTARK *et al.*, 2012). O controle terapêutico adequado depende de um sistema AMGS que forneça leituras precisas e confiáveis dos níveis de glicose no sangue (BOYD; BRUNS, 2001).

Segundo Freckmann *et al.* (2015), a acurácia dos sistemas AMGS tem sido frequentemente debatida por especialistas da ciência, medicina e indústria, no qual sua precisão é dada pela distância entre os resultados de um conjunto de dados de medição e seus respectivos valores de referência. A Tabela 1 mostra as medidas de precisão mínimas para sistemas AMGS. Os critérios mínimos de precisão estabelecidos pela ISO 15197:2003 determina que ao menos 95% dos resultados de medição devem ter um erro de  $\pm 15$  mg/dl do valor de referência nas concentrações de glicose no sangue  $< 75$  mg/dl e  $\pm 20\%$  nas concentrações  $\geq 75$  mg/dl. Já a nova versão da ISO 15197:2013 estabelece critérios mais rigorosos em que 95% dos resultados devem apresentar desvios menores que  $\pm 15$  mg/dl para concentrações de glicose no sangue menores que 100 mg/dl e  $\pm 15\%$  para níveis de glicose maiores ou igual a 100 mg/dl, além disso, 99% dos resultados das aferições devem estar dentro da zona A e B da grade de erro de consenso (GEC). No guia da *Food Drug Administration* (FDA), publicado em 2014, no mínimo 95% dos resultados de medição devem apresentar variação igual ou inferior a  $\pm 15\%$  e pelo menos 99% dentro de uma margem de erro de  $\pm 20\%$  dos valores de referência, independente da faixa de concentração da glicose sanguínea. Conseqüentemente, torna-se difícil atingir os níveis de precisão para concentrações de glicose capilar na extremidade inferior da faixa de medição, por exemplo, para concentrações de glicose no sangue de 20 mg/dl apenas 5% das medições podem exceder o desvio aceitável de  $\pm 3$  mg /

dl ( $20 \times 0,15$ ) e 1% dos resultados das medições não deve ultrapassar o desvio máximo de  $\pm 4$  mg/dl ( $20 \times 0,2$ ) (FRECKMANN et al., 2015). Todavia a ADA (2003) recomenda que os glicômetros devem apresentar um erro de apenas 5% do valor de referência.

Tabela 1. Precisão mínima para sistemas de AMGS de acordo com a ISO 15197 e a versão do Food Drug Administration.

Número de resultados	ISO 15197:2003		ISO 15197:2013		FDA	
	95%		95%		95%	99%
Erro	$\pm 15$ mg/dl	$\pm 20\%$	$\pm 15$ mg/dl	$\pm 15\%$	$\pm 15\%$	$\pm 20\%$
Concentração GS	<75 mg/dl	$\geq 75$ mg/dl	<100 mg/dl	$\geq 100$ mg dl	Toda a faixa	
			99% dos resultados dentro da zona GEC A+B			

Fonte: Adaptado de Freckmann *et al.* (2015).

De forma geral nas práticas clínicas são aceitos que as medições da glicemia capilar e do plasma venoso são comparáveis (SACKS *et al.* 2011). Entretanto, os testes feitos no plasma venoso são realizados em laboratório, enquanto no sangue capilar total são realizados no momento e local do atendimento ao paciente (ADAM; RHEEDER, 2018). Apesar dos avanços dos diagnósticos dos testes laboratoriais, tais como, reação em cadeia da polimerase e ensaios de imunoabsorção enzimática, esses não podem ser amplamente utilizados em países em desenvolvimento devido à disponibilidade limitada de infraestrutura laboratorial, mão de obra qualificada e recursos financeiros (Martinez *et al.* 2010). Em comparação com os testes padrão em laboratório, os diagnósticos feitos no local de atendimento, também chamados de *point-of care (POC)*, tem grande acessibilidade a configurações com recursos limitados, visto que são rápidos, simples e baratos (HART *et al.* 2011). O autor ainda destaca que os dispositivos baseados em POC podem ser utilizados em casa ou na clínica para adequar o tratamento às necessidades individuais dos pacientes.

Os glicosímetros, que são dispositivos POC, possuem várias vantagens em relação aos analisadores laboratoriais, pois, são portáteis, de fácil manuseio e utilizam uma menor quantidade sanguínea (COHN *et al.*, 2000). Além disso, esses testes são menos onerosos e com resultados rápidos (PICA *et al.*, 2003). Com os avanços tecnológicos muitos medidores de glicose POC estão disponíveis no mercado (KUMAR *et al.*, 2015). Segundo os autores, estes aparelhos possuem variadas características, tais como, design arrojado, armazenamento de dados, cálculo

médio do nível de açúcar no sangue, resultados rápidos, entre outros; no entanto, o fator essencial é a precisão das medições. Nesse sentido, apesar dos avanços da tecnologia dos glicômetros, a acurácia dos seus resultados não é tão boa quanto deveria ser, apresentando pouca consistência estatística (KUMAR *et al.*, 2015, DALY *et al.* 2017). Ainda que tenha ocorrido melhorias no desempenho em relação a quantidade de sangue e na velocidade do resultado, apenas pequenos avanços na exatidão foram relatados para esses aparelhos (BÖHME *et al.*, 2003). Para Kumar *et al.* (2015) o ideal seria que os dispositivos medidores de glicose baseado em POC pudessem ser utilizados em três diferentes contextos: triagem e verificação; gerenciamento do diabetes; gestão de insulina. Porém, com base nos resultados apurados pelos autores, os glicosímetros portáteis são úteis apenas para triagem e monitoramento da glicose no sangue, mas não para o controle da insulina.

Muitos estudos foram realizados em relação a utilização dos glicosímetros para o monitoramento e controle do diabetes mellitus, geralmente tal aparelho é aceito como parte do cuidado do paciente diabético, apesar das oscilações de desempenho ao comparar com testes laboratoriais (MCGRATH *et al.* 2016, JADHAV; WANKHEDE, 2017).

Uma gama de fatores pode interferir na acurácia dos glicosímetros. Foi comprovado que alterações na temperatura, no hematócrito e nos níveis de ácido ascórbico têm influenciado no desempenho dos medidores de glicose no sangue, principalmente aqueles não possuem um sistema de reajuste e de correção do fator de correção intrínseco (MUSHOLT *et al.* 2011). Nos testes capilares os níveis de glicose variam dependendo das condições da amostra sanguínea, essa variação é atribuída a diferença na extração da glicose pelos tecidos, oxigenação, perfusão, pH e temperatura (HOD *et al.* 2015). Outros fatores para os possíveis erros podem ser devido a uma calibração inapropriada, quantidade inadequada de sangue na tira, armazenamento impróprio das tiras e, ocasionalmente, algum tipo de medicamento do paciente (TONYUSHKINA; NICHOLS, 2009).

Um ponto importante que também pode afetar a precisão de sistemas AMGS é o procedimento de medição de referência utilizado (FRECKMANN *et al.*, 2015; LINK *et al.* 2015). Segundo Freckmann *et al.* (2015), a maioria dos fabricantes de glicosímetros utilizam procedimentos de medição de referência (laboratoriais) baseado em glicose oxidase ou hexoquinase; porém a comparabilidade dos diferentes procedimentos de medição laboratoriais ainda não está totalmente

comprovada na ciência. O estudo de TWOMEY (2004) demonstrou por meio de gráficos e técnicas estáticas que existe uma diferença sistêmica nos resultados de 8.1% a 8.4% entre o método oxidase e hexoquinase. Link *et al.* (2015) também chegou a conclusão de que o procedimento de medição de referência pode ser um fator influente na precisão de sistemas AMGS. Assim como, Freckmann *et al.* (2013), ao analisar os lotes de reagentes individuais, percebeu que os resultados das avaliações específicas diferiram dependendo do método de comparação de referência. Logo, o tipo de exame laboratorial usado como padrão de *benchmark* pode influenciar na acurácia de sistemas AMGS.

O trabalho de FRECKMANN *et al.* (2018) avaliou quatro sistemas de monitoramento de glicose no sangue em relação a ISO 15197:2013. Como essa norma requer a avaliação do desempenho do usuário, ou seja, verificar se os indivíduos leigos são capazes de obter os resultados precisos de medição dos níveis de açúcar no sangue com sistemas AMGS, dois experimentos foram realizados: um considerou usuários leigos; e outro os profissionais que conduziram a pesquisa. As medidas de referências (teste laboratorial) utilizadas foram mensuradas com base nos métodos de glicose oxidase e hexoquinase. Ambos forneceram valores medidos em miligramas por decilitro. No que diz respeito aos usuários leigos, dos quatro sistemas avaliados, três deles mostraram uma acurácia de 96%, 98% e 100% dos resultados da medição dentro da faixa de  $\pm 15$  mg/dl para concentrações de glicose no sangue  $<100$  mg/dl e  $\pm 15\%$  para concentrações de glicose no sangue  $>100$  mg/dl. Por outro lado, quando a medição foi realizada pelos profissionais treinados que conduziram o estudo, todos os sistemas AMGS atenderam aos critérios de precisão exigidos pela norma ISO 15197:2013. Há de se considerar ainda que as medidas realizadas pelos profissionais apresentaram resultados um pouco melhor do que aquelas efetuadas por usuários leigos, exceto em um sistema que apresentou 100% dos resultados dentro do erro aceitável para ambos os operadores. No estudo realizado por Littmann *et al.* (2013) os resultados apresentados pelos profissionais de saúde também foram mais precisos do que os feitos pelos pacientes diabéticos, independente de receberem treinamento ou serem instruídos apenas por material didático. Do mesmo modo, Freckmann *et al.* (2017) em sua pesquisa, chegou à conclusão que a precisão dos glicosímetros pode variar de acordo com o operador que executa a medição, tendo uma menor variabilidade quando utilizados pelos profissionais treinados. No entanto, alguns sistemas de

monitoramento de glicemia mostraram um nível similar de precisão para ambos pacientes e profissionais treinados. Bem como, em Jendrike *et al.* (2019) os sistemas AMGS avaliados tanto para pessoas leigas como usuários profissionais estavam dentro do limite aceitável estipulado pela ISO 15197:2013, porém, as medições realizadas pelos pesquisadores foram mais exatas (99,5%) do que as das pessoas leigas (95%).

Os principais fatores humanos que levam os usuários leigos a obterem uma maior imprecisão nas aferições dos níveis glicêmicos são listados por Freckmann *et al.* (2018), na Tabela 2. Um dos principais pontos é a não verificação da data de validade da tira de teste e uma aplicação incorreta de sangue. De forma similar, no trabalho de Jendrike *et al.* (2019) os erros mais comuns na técnica de medição dos usuários foram: a não verificação da validade da tira de teste; aplicação incorreta do sangue. Todavia, dos cinco dispositivos avaliados apenas quatro apresentaram esse erro com frequência; e para um certo dispositivo o seu manuseio incorreto foi a falha mais frequente. Freckmann *et al.* (2017) também mostrou que os glicosímetros que necessitam de codificação ou alguma checagem de código foram aqueles que apresentaram erros mais frequentes na utilização pelos pacientes. Os autores atrelaram esse achado ao fato de que a codificação manual não é necessária na maioria dos aparelhos alemães, portanto, não ocorre esse erro por parte dos usuários leigos. Outra fonte de erro que afeta a precisão da medição, independentemente do tipo de sistema AMGS, é a contaminação das mãos (HORTENSIUS *et al.*, 2011, FRECKMANN *et al.*, 2017). No estudo conduzido por Freckmann *et al.*, (2017) a maioria dos participantes (até 45%) precisaram ser lembrados de higienizarem as mãos.

Tabela 2- Número de erros na técnica de medição de 100 usuários-leigos observados pela equipe do estudo.

Erros cometidos	Número de erros dos usuários leigos			
	Sistemas			
	A	B	C	D
Preparação da medida - o prazo de validade* da tira não foi verificado	90	97	87	101
Inserção de tiras de teste - por exemplo, não inserida corretamente, torcida, dobrada	7	4	5	4
Amostragem de sangue - por exemplo, gota de sangue muito pequena, muito velha, borrada	3	3	11	8
Aplicação de sangue - o sangue foi aplicado incorretamente, por exemplo, quantidade insuficiente, a ponta do dedo foi pressionada na tira de teste; sangue não foi aplicado corretamente no campo de teste	17	20	38	35
O manuseio do dispositivo - por exemplo, a aplicação de sangue antes do medidor estar pronto para uso, a tira de teste foi removida antes da conclusão da medição, a ponta do dedo não foi removida da tira de teste após o tom de sinal	8	6	12	7
Número de medições realizadas incorretamente conforme relatado pelos sujeitos	4	2	17	7

Fonte: Adaptado de Freckmann et al. (2018). \* Apenas tiras de teste não expiradas foram usadas no estudo; portanto, a não verificação do prazo de validade da tira de teste não teve impacto nos resultados da medição.

A precisão dos resultados de medição de sistemas AMGS são essenciais para decisões corretas de dosagem de insulina por pacientes que fazem terapia de insulina (FRECKMANN *et al.*, 2018). Estudos mostraram que medições imprecisas podem resultar em erros de dosagem de insulina (PARDO *et al.*, 2017, JENDRIKE *et al.*, 2019); esses erros, por sua vez, poderão acarretar em consequências adversas, clinicamente significativas, de descontrole da glicemia (RAINE III *et al.*, 2008, FRECKMANN *et al.*, 2018). Uma maneira de diminuir a imprecisão por partes dos pacientes se dá através de um treinamento e acompanhamento adequado para esses usuários (MÜLLER *et al.*, 2006). De forma similar, Freckmann *et al.*, (2017) considera que o treinamento e educação regulares devem ser parte integral para o AMGS. Por outro lado, os fabricantes têm que considerar disponibilizar sistemas de alta qualidade, intuitivos, fáceis de usar e robusto contra erros do usuário (JENDRIKE *et al.*, 2019, FRECKMANN *et al.*, 2017).



### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 PACIENTES**

Foram analisadas, durante os meses de outubro e novembro de 2018, 180 amostras sanguíneas de 57 pacientes diferentes internados em unidade de terapia intensiva do Hospital Plantadores de Cana, em Campos dos Goytacazes, RJ.

#### **3.2 COLETA DO MATERIAL**

A colheita do sangue será realizada através de veia periférica, utilizando-se seringa de 20mL e agulha 0,7X25mm.

#### **3.3 MEDIÇÃO DA GLICEMIA**

Uma vez colhidas as amostras, foram realizadas as medições de glicemias através de glicosímetros portáteis (três aparelhos de duas marcas diferentes) e através de análise laboratorial, de forma que, para cada amostra de sangue, foram obtidos 7 resultados de glicemia, conforme apresentado no Quadro 1.

Paciente	Forma de medição	Marca	Aparelho	Glicemia
1	Glicosímetro portátil	A	1	1
			2	2
			3	3
		B	1	4
			2	5
			3	6
	Laboratório			7
2	Glicosímetro portátil	A	1	1
			2	2
			3	3
		B	1	4
			2	5
			3	6
	Laboratório			7
...				
N	Glicosímetro portátil	A	1	1
			2	2
			3	3
		B	1	4
			2	5
			3	6
	Laboratório			7

Quadro 1- Quadro esquemático ilustrando o desenho experimental da obtenção da glicemia nos pacientes.

Fonte: Próprio Autor.

### 3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

#### 3.4.1 Verificação da exatidão

Inicialmente, para cada amostra, foi verificado o quanto uma medição de glicemia obtida por cada aparelho portátil diferia (em %) em relação ao valor obtido pelo laboratório por meio da seguinte fórmula:

$$\% \text{ variação} = \frac{\text{glicemia}_{\text{glicosímetro}} - \text{glicemia}_{\text{laboratório}}}{\text{glicemia}_{\text{laboratório}}} \times 100\%$$

A seguir, cada medição de glicemia nos aparelhos de uma marca foi enquadrada em um estrato de variação: <-50%, [-50%,-40%), [-40%,-30%), [-30%,-20%), [-20%,-10%), [-10%,+10%], (+10%,+20%], (+20%,+30%), (+30%,+40%), (+40%,+50%], >50%, sendo verificada a frequência relativa (em %) de medições por estrato. De forma mais resumida, também foram verificadas as frequências relativas de amostras enquadradas em três estratos: <-10%, [-10%,+10%] e >+10%.

Adicionalmente, foram obtidas as médias e erros-padrão das glicemias pelas três formas de medição (glicosímetro portátil A, glicosímetro portátil B e laboratório). A média de cada glicosímetro foi comparada com a média do laboratório através do teste t com dados pareados, adotando-se o nível de 5% de significância. O aplicativo estatístico utilizado foi o Sistema para Análises Estatísticas e Genéticas (SAEG, versão 9.1).

#### 3.4.2 Verificação da precisão

Para verificação da precisão dos aparelhos, foram obtidas as médias e erros-padrão dos níveis de glicemia em cada aparelho e no laboratório, sendo as médias comparadas pelo teste t com dados pareados. Adotou-se o nível de 5% de

significância, sendo utilizado o aplicativo estatístico Sistema para Análises Estatísticas e Genéticas (SAEG, versão 9.1).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 1, são observadas as frequências de amostras de acordo com os níveis de glicemia em relação aos resultados laboratoriais.

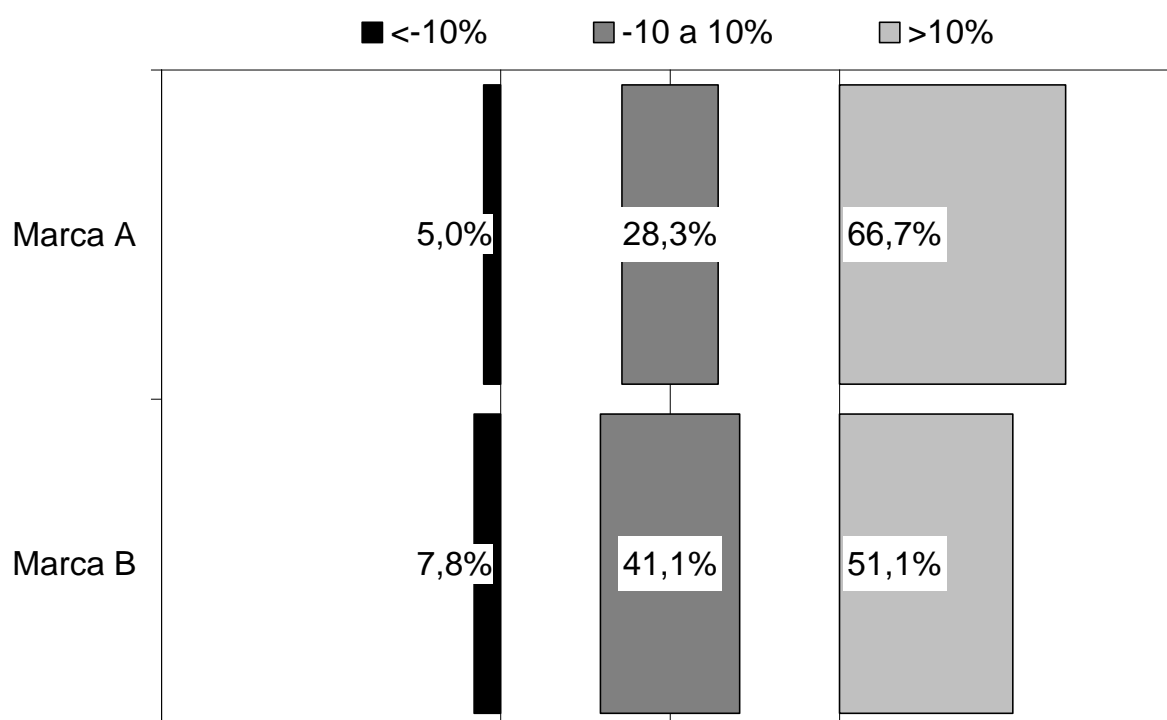


Figura 1- Frequências de amostras com o nível de glicemia medida com hemoglicosímetro portátil abaixo de 10%, entre -10 e +10% e acima de 10% em relação ao resultado laboratorial.

Fonte: Próprio Autor.

Conforme pode-se perceber pela Figura 1, uma parcela relativamente pequena das medições com hemoglicosímetro apresentou resultados subestimados

numa faixa de até 10% de erro em relação ao laboratório, tanto da marca A (5,0%) quanto da B (7,8%). Ainda, os erros acima de 10% concentram-se nos casos em que há superestimativa da glicemia. Na marca A, 66,7% das amostras tiveram estimativas superiores a 10% em relação ao do laboratório, enquanto na Marca B, 51,1% das amostras tiveram superestimativa do nível de glicemia.

Na Figura 2 são apresentadas as frequências relativas de amostras de acordo com a variação em relação ao valor da glicemia laboratorial.

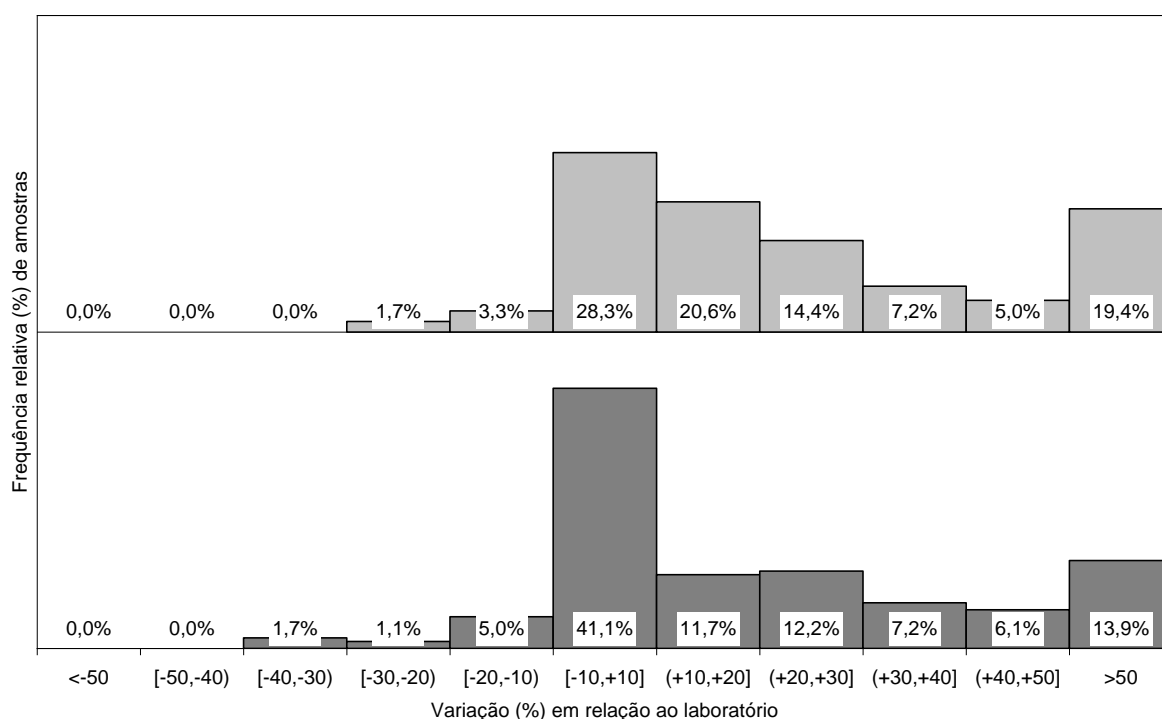


Figura 2- Frequências de desvios, em diferentes faixas, dos resultados de medições do nível de glicemia mensuradas com hemoglicosímetro em relação resultado laboratorial.

Fonte: Próprio Autor.

Na Figura 2 visualizam-se 11 estratos diferentes para os desvios dos glicosímetros da marca A e B em relação ao teste laboratorial. Observa-se que a maior frequência para ambas as marcas está na faixa de -10% a 10%, seguido por erros de superestimativa maiores que 20%, além disso, poucos resultados apresentaram desvios menores que -10% do valor de referência. Também se nota uma concentração de superestimativa na faixa >50% nas marcas A e B (19,4% e 13,9%, respectivamente). Outro ponto, foi que os dispositivos da marca A

apresentaram desvios maiores que os aparelhos da marca B, exceto para as concentrações de glicose menores que 10% do valor laboratorial.

A Figura 3 mostra os níveis médios de glicemia das marcas e do teste laboratorial, além dos respectivos erros-padrão de cada um e teste de média. Corroborando com os resultados anteriores, percebe-se que a marca B foi mais próxima dos resultados do laboratório do que os aparelhos da marca A. Logo, essas marcas apresentaram diferença significativa ( $P > 0,05$ ) ao compará-las com a média laboratorial.

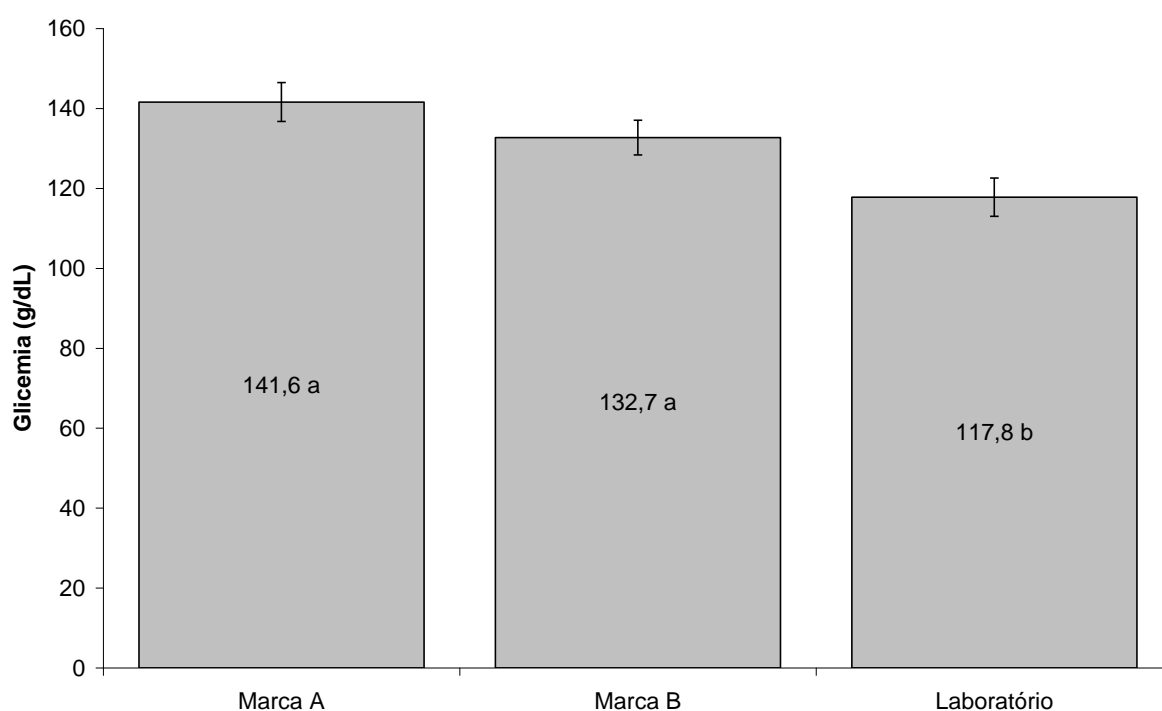


Figura 3– Médias e erros-padrão do nível de glicemia medidas no laboratório e nos glicosímetros das Marcas A e B.

\* Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si, ao nível de 5% de significância pelo teste t com dados pareados

Fonte: Próprio Autor

A Figura 4 mostra os níveis médios de glicemia de cada glicosímetro e do teste laboratorial.

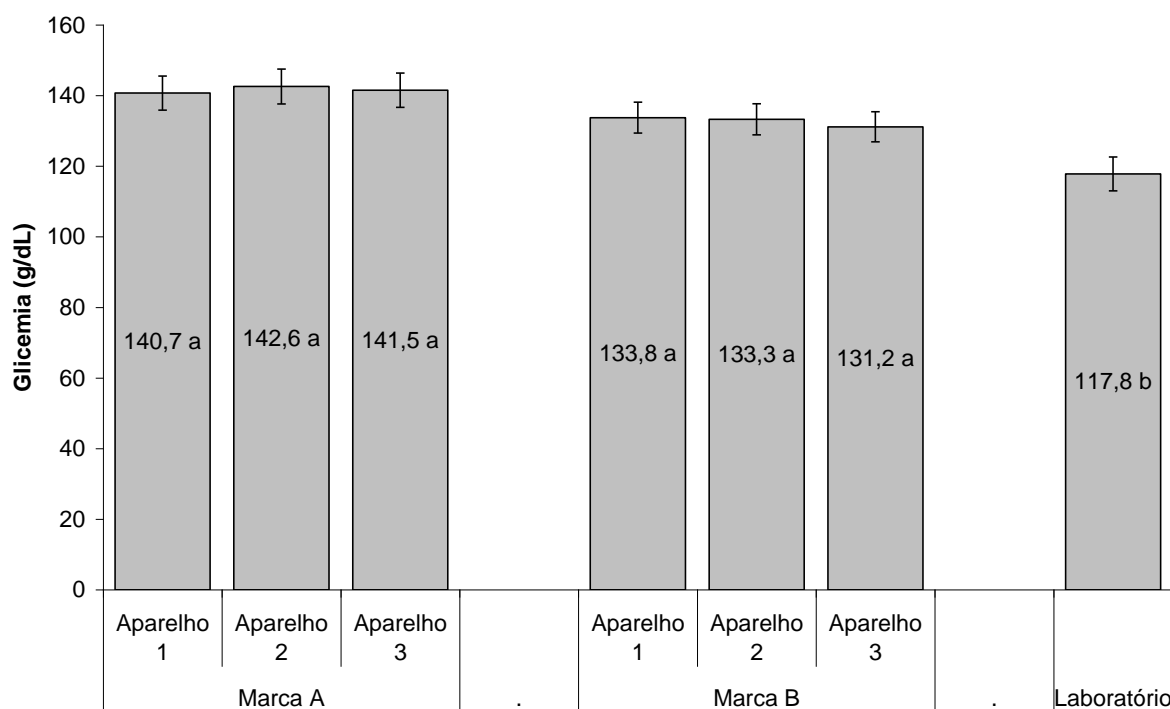


Figura 4– Níveis médios de glicemia dos aparelhos e teste laboratorial, bem como a comparação estatística indicada pelas letras.

\* Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si, ao nível de 5% de significância pelo teste t com dados pareados

Fonte: Próprio Autor

De forma semelhante ao verificado nos resultados anteriores, os glicosímetros da marca B foram mais próximos do valor de referência. Na marca A, o aparelho 1 teve um menor desvio e na marca B o dispositivo 3 teve um menor erro em relação a medida do laboratório. Todos os medidores portáteis de glicemia diferiram estatisticamente do valor laboratorial a 95% de confiabilidade segundo o teste t. Pelos resultados, percebe-se que as médias verificadas nos aparelhos de uma mesma marca não diferem significativamente ( $P > 0,05$ ) entre si, o que demonstra que os equipamentos teriam boa precisão. Por outro lado, os resultados de todos os aparelhos diferiram do valor obtido no laboratório, o que demonstra que os aparelhos de ambas as marcas não teriam boa exatidão.



## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

### **5.1 CONCLUSÕES**

Pode-se concluir que os aparelhos de ambas as marcas apresentam boa precisão, ou seja, os níveis glicêmicos medidos por diferentes aparelhos de uma mesma marca não apresentam valores diferentes estatisticamente entre si. Entretanto, em ambas as marcas, o nível de exatidão foi ruim, uma vez que, para todos os aparelhos testados, as médias de glicemia diferiram estatisticamente da média medida em laboratório.

### **5.2 TRABALHOS FUTUROS**

Para trabalhos futuros, pretende-se aumentar a amostragem e o número de aparelhos testados, bem como utilizar outras marcas. Também pretende-se comparar resultados de diferentes laboratórios, a fim de verificar se há diferenças entre os mesmos.

## REFERÊNCIAS

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. **Diabetes Care**, USA, v. 33, n. 1, p. 11-61, 30 dez. 2009.

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Tests of Glycemia in Diabetes. **Diabetes Care**, USA, v. 26, n. 1, p. 106-108, 1 jan. 2003.

ADAM, S.; RHEEDER, P. Evaluating the utility of a point of care glucometer for the diagnosis of gestational diabetes. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, Malden, MA, USA, v. 141, n. 1, p. 91-96, 2018.

ARGOLLO, A. P. B. *et al.* Valores glicêmicos oferecidos pelo glicosímetro portátil, utilizando sangue de diferentes vias de coleta: estudo de validade. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 351-357, dec. 2010.

BAUMSTARK, A. *et al.* Lot-to-lot variability of test strips and accuracy assessment of systems for self-monitoring of blood glucose according to ISO 15197. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 6, n. 5, p. 1076-1086, 2012.

BÖHME, P. *et al.* Evolution of analytical performance in portable glucose meters in the last decade. **Diabetes care**, USA, v. 26, n. 4, p. 1170-1175, 2003.

BOYD, J. C.; BRUNS, D. E. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. **Clinical Chemistry**, Oxford, UK, v. 47, n. 2, p. 209-214, 2001.

COHN, L. A. *et al.* Assessment of five portable blood glucose meters, a point-of-care analyzer, and color test strips for measuring blood glucose concentration in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, IL, USA, v. 216, n. 2, p. 198-202, 2000.

DALY, N. *et al.* Evaluation of point-of-care maternal glucose measurements for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, Malden, MA, USA, v. 124, n. 11, p. 1746-1752, 2017.

FALCIGLIA, M. et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. **Crit Care Med.**, Mount Prospect, IL, USA v. 37, n. 12, p. 3001-3009, 2009.

FDA - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use—Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff**. 2014. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/self-monitoring-blood-glucose-test-systems-over-counter-use>. Acesso em: 02 fev. 2020.

FRECKMANN, G. et al. System accuracy evaluation of 10 SMBG systems with 3 lots each following ISO 15197: 2013 against 2 different comparison methods. **Diabetologia**, New York, NY, USA, v. 57, n. 1, p. S418-S419, 2014.

FRECKMANN, G. et al. Accuracy evaluation of four blood glucose monitoring systems in the hands of intended users and trained personnel based on ISO 15197 requirements. **Diabetes technology & therapeutics**, New Rochelle, NY, USA, v. 19, n. 4, p. 246-254, 2017.

FRECKMANN, G. et al. Analytical performance requirements for systems for self-monitoring of blood glucose with focus on system accuracy: relevant differences among ISO 15197: 2003, ISO 15197: 2013, and current FDA recommendations. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 9, n. 4, p. 885-894, 2015.

FRECKMANN, G. et al. User Performance Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems Applying ISO 15197: 2013 Accuracy Criteria and Calculation of Insulin Dosing Errors. **Diabetes Therapy**, Basiléia, Suíça, v. 9, n. 2, p. 683-697, 2018.

HART, R. W. et al. Point-of-care oral based diagnostics. **Oral diseases**, Oxford, UK v. 17, n. 8, p. 745-752, 2011.

HIRSCH, I. B. Home Blood Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes: Broken health care system undermines study's impact. **Diabetes Care**, USA, v. 34, n. 2, p. 527-528, 26 jan. 2011.

HOD, M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, Malden, MA, USA, v. 131, p. S173-S211, 2015.

HORTENSIUS, Johanna et al. Self-monitoring of blood glucose: the use of the first or the second drop of blood. **Diabetes Care**, USA, v. 34, n. 3, p. 556-560, 2011.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP et al. Global guideline for type 2 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**, Oxford, UK, v. 104, n. 1, p. 1, 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 7. ed. Brussels, Belgium: IDF, 2015. 144 p.

ISO - International Organization for Standardization. **ISO 15197:2013**: In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. 2013. Disponível em: <https://www.iso.org/standard/54976.html>. Acesso em: 17 mar. 2019.

JADHAV, D. S.; WANKHEDE, U. N. Comparative study of capillary blood glucose estimation by glucometer and venous plasma glucose estimation in women undergoing the one step DIPSI test (diabetes in pregnancy study group India) for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. **Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.**, Ahmedabad, Gujarat, India, v. 6, n. 1, p. 1488–1492, 2017.

JENDRIKE, N. *et al.* Accuracy of five systems for self-monitoring of blood glucose in the hands of adult lay-users and professionals applying ISO 15197: 2013 accuracy criteria and potential insulin dosing errors. **Current medical research and opinion**, Oxfordshire, UK, v. 35, n. 2, p. 301-311, 2019.

KARTER, A. J. *et al.* Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. **The American journal of medicine**, Tucson, Arizona, USA, v. 111, n. 1, p. 1-9, 2001.

KIMBERLY, M. M. *et al.* Variability among five over-the-counter blood glucose monitors. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdã, NL, v. 364, n. 1-2, p. 292-297, 2006.

KRINSLEY, J. S. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. **Mayo Clin Proc**, Amsterdã, NL, v. 78, p. 1471-1478, 2003.

KUMAR, V.; INDUKURI, D.; BHAT, N. Analysis of five glucometers available in India. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, Basiléia, Suíça, v. 35, n. 3, p. 189-196, 2015.

LINK, M. *et al.* System accuracy evaluation of four systems for self-monitoring of blood glucose following ISO 15197 using a glucose oxidase and a hexokinase-based comparison method. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 9, n. 5, p. 1041-1050, 2015.

LITTMANN, K. *et al.* Evaluation of OneTouch Verio®, a new blood glucose self-monitoring system for patients with diabetes. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, Oslo, NOR, v. 73, n. 4, p. 286-292, 2013.

MCGRATH, R. T. *et al.* RETRACTED: Evaluation of Blood Glucose Meter Efficacy in an Antenatal Diabetes Clinic. **Diabetes Technology & Therapeutics**, New Rochelle, NY, USA, v. 18, n. 2, p. 68-74, feb. 2016.

MEGURO, S. *et al.* Hypoglycemia detection rate differs among blood glucose monitoring sites. **Diabetes care**, USA, v. 28, n. 3, p. 708-709, 2005.

MOGHISSI, E. S. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. **Diabetes Care**, USA, v. 32, n. 6, p. 1119-1131, 2009.

MÜLLER, U. *et al.* Community pharmacy-based intervention to improve self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patient. **Pharmacy Practice**, Granada, ES, v. 4, n. 4, p. 195-203, 2006.

MUSHOLT, P. B. *et al.* Dynamic electrochemistry corrects for hematocrit interference on blood glucose determinations with patient self-measurement devices. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 5, n. 5, p. 1167-1175, 2011.

MARTINEZ, A. W. *et al.* Programmable diagnostic devices made from paper and tape. **Lab on a Chip**, Londres, UK, v. 10, n. 19, p. 2499-2504, 2010.

OLIVEIRA, J. E. P. de; MONTENEGRO JUNIOR, R. M.; VENCIO, S. (org.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017. 383 p.

PARDO, S.; DUNNE, N.; SIMMONS, D. A. Bolus insulin dose error distributions based on results from two clinical trials comparing blood glucose monitoring systems. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 11, n. 5, p. 970-974, 2017.

PICA, C. Q. *et al.* Avaliação comparativa de glicosímetros portáteis através de curva glicêmica induzida. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE METROLOGIA, 3., 2003, Recife, PE. **Anais [...]**. Recife: Sociedade Brasileira de Metrologia, 2003. p.1-7.

RAINE III, C. H.; PARDO, S.; PARKES, J. L. No-Coding Strategies for Glucose Monitors: Predicted Blood Glucose from Insulin Administration Based on Values from Miscalibrated Glucose Meters. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 2, n. 4, p. 557, 2008.

SACKS, D. B. *et al.* Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Clinical chemistry**, UK, Oxford, v. 57, n. 6, p. e1-e47, 2011.

SALACINSKI, A. J. *et al.* Validity and reliability of a glucometer against industry reference standards. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 8, n. 1, p. 95-99, 2014.

TONYUSHKINA, K.; NICHOLS, J. H. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. **Journal of diabetes science and technology**, Thousand Oaks, CA, USA, v. 3, n. 4, p. 971-980, 2009.

TWOMEY, P. J. Plasma glucose measurement with the Yellow Springs Glucose 2300 STAT and the Olympus AU640. **Journal of clinical pathology**, Londres, UK, v. 57, n. 7, p. 752-754, 2004.

UMPIERREZ, G. E. *et al.* Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, USA, v. 3, n. 87, p. 978-982, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva: Who Library Cataloguing, 2009. 62 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on diabetes**. Geneva: Who Library Cataloguing, 2016. 88 p.