

dasra.educa

MARCADORES DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO





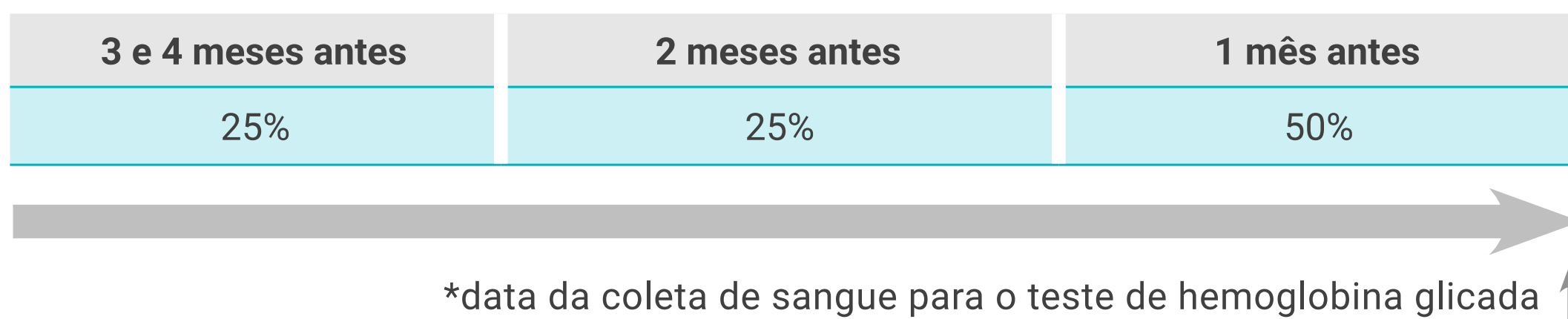
Introdução

A dosagem da hemoglobina glicada (A1c) é o teste mais utilizado para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* (DM). A sua utilização com esse propósito tem como base a ligação não enzimática e irreversível que ocorre entre a glicose e a cadeia beta da hemoglobina A, fenômeno conhecido como glicação. (1) Isso ocorre porque a hemácia é livremente permeável à molécula de glicose, e assim, a hemoglobina fica exposta praticamente às mesmas concentrações da glicose plasmática.

Toda a hemoglobina que se encontra glicada se acumula dentro das hemácias, e, portanto, a A1c apresenta uma meia vida dependente da meia-vida destas células. (2) (20) De fato, a glicação da hemoglobina

ocorre ao longo de todo o período de vida da hemácia, que é de aproximadamente 120 dias. Porém, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da A1C, conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1 - Impacto da glicemia sobre os valores de hemoglobina glicada ao longo do tempo.



Fonte: Adaptado de Netto et al., 2009. (3)

Além disso, a A1c permite inferir a concentração média de glicose plasmática, permitindo que os pacientes consigam entender melhor o seu próprio controle glicêmico (tabela 1). Para facilitar os cálculos de conversão de níveis de A1C para níveis de glicose média estimada (GME) ou desta para valores correspondentes de A1C, a *American Diabetes Association* (ADA) disponibiliza uma calculadora automática no link https://professional.diabetes.org/diapro/glucose_calc.

Tabela 1 - Correlação entre os valores de hemoglobina glicada e glicemia média segundo os estudos DCCT e ADAG.

Nível de A1c (%)	GME (mg/dL) Estudo DCCT	GME (mg/dL) Estudo ADAG
4	65	70
5	100	98
6	135	126
6,5	152	140
7	170	154
8	205	182
9	240	211
10	275	239
11	310	267
12	345	295

Abreviaturas: A1c: hemoglobina glicada; GME: glicose média estimada; DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*; ADAG: *Derived Average Glucose Study Group*.

Fonte: Adaptado de Nathan et al., 2009. (4)

USO CLÍNICO DA HEMOGLOBINA GLICADA

Até o final da última década, a A1c era utilizada apenas como parâmetro de acompanhamento do controle glicêmico, devido a sua **correlação com as complicações crônicas do diabetes** conforme demonstrado nos estudos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). (5,6)

No entanto, nos últimos anos, a **A1c também passou a ser utilizada como critério diagnóstico para diabetes, pois a sua dosagem oferece vantagens ao refletir os níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses, sofrer menor variabilidade e independe do estado de jejum para sua determinação.** (7) Os valores de hemoglobina glicada para o diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes estão na tabela 2.

Tabela 2 - Valores de hemoglobina glicada para o diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes segundo a SBD, 2019.

Normoglicemia	Risco aumentado para DM (pré-diabetes)	Diabetes <i>mellitus</i>
A1c < 5,7%	A1c entre 5,7 e 6,5%	> ou igual a 6,5%

Abreviaturas: SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes, A1c: hemoglobina glicada, DM: diabetes *mellitus*.

Fonte: SBD, 2019

Para que possa ser utilizada no diagnóstico de DM, a **determinação da A1c deve ocorrer pelo método padronizado no DCCT e certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP)** (disponível em: <http://www.ngsp.org/certified.asp>).

Contudo, mesmo quando são utilizados métodos certificados, deve-se lembrar

que a **A1c reflete uma medida indireta da glicemia, que pode sofrer a interferência de diversas situações clínicas, incluindo anemias, hemoglobinopatias, uremia, entre outros.** (7) Nessas situações, a dosagem de A1c não está indicada para o diagnóstico. A tabela 3 mostra as principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de HbA1c.

Tabela 3 - Principais condições clínicas que podem interferir nos níveis de hemoglobina glicada

Condições que promovem “falsa” redução dos valores de A1c em função da diminuição do número de eritrócitos, dos níveis de hemoglobina e do hematócrito	
Anemias hemolíticas, incluindo deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	Uso de medicamentos, incluindo terapia antirretroviral, quimioterápicos
Hemoglobinopatias (especialmente pacientes homocigotos) - resultados falsamente elevados ou reduzidos a depender do método	Leucemias, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas
Comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, fibrose e tumores	Deficiência de eritropoetina
Deficiência de ácido fólico, vitaminas B6 e B12	Intoxicação por chumbo
Hipertireoidismo	Grande ingestão de vitamina C e E (podem inibir a glicação da hemoglobina)
Transfusão sanguínea	Gravidez (segundo e terceiro trimestre)
Condições que promovem “falso” aumento dos valores de A1c	
Presença de hemoglobina carbamila decorrente da ligação da ureia à hemoglobina em pacientes com insuficiência renal	Presença de hemoglobina acetilada decorrente da ligação de salicatos à hemoglobina em pacientes em uso de altas doses de ácido acetilsalicílico (3 a 6 g/dia)
Deficiência de ferro (pode provocar aumento de até 2% nos níveis de A1c)	Condições que promovem aumento do número de glóbulos vermelhos e/ou hematócrito
Hipertrigliceridemia (> 2000 mg/dL) e hiperbilirrubinemia (> 50 mg/dL)	Alcoolismo crônico (pela ligação do acetaldeído com a hemoglobina) e uso crônico de opioides

Abreviaturas: A1c: hemoglobina glicada

Fonte: Adaptado de Netto et al., 2009 (3); SBD, 2019 (7); ADA, 2020 (8)

Entre esses fatores interferentes, vale ressaltar as hemoglobinopatias, incluindo as variantes heterocigóticas (que podem resultar em resultados falsamente elevados ou reduzidos de A1c). Os métodos baseados na cromatografia por troca iônica podem identificar a presença de algumas hemoglobinas variantes, ao contrário dos imunoensaios.

Por outro lado, a quantificação da A1c não é possível nos pacientes com hemoglobinopatias homocigóticas, independentemente do método utilizado, devido à ausência de hemoglobina A. Nessa situação, outros marcadores podem ser utilizados.

AValiação DO CONTROLE GLICÊMICO ALÉM DA HEMOGLOBINA GLICADA

O processo de glicação de proteínas não se restringe à ligação da glicose com a hemoglobina. Na realidade, esse processo ocorre em diversas outras proteínas do organismo, contribuindo para a geração dos produtos finais da glicação avançada (AGEs, do inglês *advanced glycation end*),

que desempenham importante papel no desenvolvimento das complicações crônicas do DM. (3)

Do ponto de vista laboratorial, o fenômeno de glicação das proteínas permite a avaliação do controle da glicemia a partir de outros marcadores, além da hemoglobina glicada. Nenhum desses exames, entretanto, é validado para o diagnóstico de DM. Dentre esses, destacam-se, a **albumina glicada**, **frutosamina** e **1,5-anidroglucitol (1,5-AG)** (quadro 1).

Quadro 1 - Marcadores de avaliação do controle glicêmico além da hemoglobina glicada

Albumina glicada	Do ponto de vista analítico, a albumina glicada tem potencial para ser um melhor marcador do controle glicêmico do que a própria A1C, uma vez que a glicação da albumina não é afetada pela alteração no tempo de sobrevivência das hemácias. Entretanto, os níveis de albumina glicada considerados ideais ainda não foram definitivamente estabelecidos, e tem como desvantagem o fato de não apresentar validação com desfechos a longo prazo. Deve-se lembrar que os resultados desse teste podem ser influenciados pela presença de proteinúria maciça, doença intestinal perdedora de proteínas, ou pelo tratamento com diálise peritoneal. (3,7)
Frutosamina	Frutosamina é o nome genérico dado a todas as proteínas glicadas. Elas são formadas pela reação não enzimática da glicose com os grupos amina das proteínas. Do total de proteínas glicadas, 80% correspondem à albumina, portanto, assim como a albumina glicada, o teste da frutosamina reflete o controle glicêmico de curto prazo. A utilidade clínica do teste de frutosamina não está bem estabelecida, sendo esse recurso, geralmente, recomendado em situações nas quais o teste de A1C apresente algum problema. Além disso, não há estudos demonstrando a utilidade do teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas com o DM. (3,7)
1,5-anidroglucitol (1,5-AG)	O 1,5-AG é uma substância naturalmente presente no organismo e estruturalmente similar à glicose. É filtrado pelos rins, sendo 99,9% reabsorvido pelos túbulos renais. Quando a glicemia é maior do que o limiar renal de reabsorção de glicose, esta inibe a reabsorção de 1,5-AG, portanto, os seus níveis são inversamente proporcionais aos da glicemia. Desse modo, 1,5-AG é um marcador promissor no que se refere à variabilidade glicêmica, pois se correlaciona com excursões glicêmicas de curto prazo. Contudo, não há padrões de referência estabelecidos e ainda não existem metas terapêuticas claras para esse analito. (3,7)

MENSAGENS FINAIS

A dosagem de A1c é o teste mais utilizado para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes. Contudo, mesmo quando são utilizados métodos certificados, a A1c pode sofrer a interferência de diversas situações clínicas, incluindo anemias, hemoglobinopatias, uremia, entre outros, sendo útil a realização de outros marcadores para a avaliação do controle da glicemia.

LEITURA SUGERIDA:

Sociedade Brasileira de Diabetes. Aspectos técnicos e laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento do diabetes mellitus. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em 15/11/2020.

REFERÊNCIAS:

1. NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM (NGSP). List of NGSP certified methods (updated 12/08, listed by date certified). Disponível em: <http://www.ngsp.org/prog/index.html>. Acesso em: 21 nov. 2008.
2. SACKS, D. B. Carbohydrates. In: BURTIS, C. A.; ASHWORTH, E. R.; BRUNS, D. E. 4. ed. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. p. 837-901.
3. Netto AP et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. J Bras Patol Med Lab, v. 45, n. 1, p.31-48, 2009.
4. Nathan DM et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008; 31: 1-6.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. 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(14):977-86.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ. 1995;310(6972):83-8.
7. Sociedade Brasileira de Diabetes. Aspectos técnicos e laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento do diabetes mellitus. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em 15/11/2020.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl.1)

Marcas parceiras:



Responsável Técnico: Dr. Gustavo Aguiar Campana - CREMESP 112181 | CREMERJ 52.0108745-2

