DOSAGEM DE FRUTOSAMINA COMO ALTERNATIVA NO CONTROLE GLICEMICO EM PACIENTES DIABÉTICOS E COM PRESENÇA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES

Renata Rodrigues Cardozo[1]
[1] Biomédica, Interior Paulista Diagnóstico

RESUMO

A Diabetes Mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, é um dos principais problemas de saúde pública. Níveis glicêmicos elevados e persistentes são danosos ao organismo resultando em diversas complicações. A avaliação da glicemia é feita através de dois exames: Hemoglobina glicada e teste de glicemia. O teste de glicemia reflete o atual nível glicêmico, a hemoglobina glicada é utilizada como controle à longo prazo. Mas em pacientes com presença de hemoglobinas variantes a dosagem de hemoglobina glicada é prejudicada, sugerindo-se a dosagem de frutosamina. O objetivo desse trabalho é observar na literatura a eficiência da frutosamina como segunda escolha no controle glicêmico quando à presença de hemoglobinas variantes em Diabéticos. Este trabalho trata-se de pesquisa descritiva, onde foram acessadas as bases de dados Scielo, Nbci, Google e Google Acadêmico. Utilizou-se os descritores: frutosamina, hemoglobina glicada, Diabetes Melittus e hemoglobinas variantes. Dos artigos encontrados, 6 estudos demonstraram a eficiência da frutosamina como parâmetro no controle da glicemia e um dos estudos afirma que a frutosamina não é afetada por distúrbios nas hemácias e nem influenciada pelas variantes da Hb. Servindo como um indicador das concentrações de glicose no sangue nas últimas 2 a 3 semanas. Concluiu-se que a frutosamina é o parâmetro mais aconselhado para ser utilizado no controle da DM como alternativa em análises em que há presença de hemoglobinas variantes que prejudicam a análise da HbA1c. Dos estudos selecionados nenhum é relacionado diretamene à frutosamina e hemoglobinas variantes. Mostrando-se a importância de estudos a serem realizados a respeito do assunto.

Palavras-chave: Frutosamina, Hemoglobinas variantes, hemoglobina glicada.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in the secretion and/or action of insulin, it is one of the main public health problems. High and persistent glycemic levels are harmful to the body resulting in several complications. Blood glucose is evaluated by two tests: Glycated Hemoglobin and blood glucose tests. The blood glucose test reflects the current blood glucose level, and the Glycated Hemoglobin is used as a long-term control. However, in patients with variant hemoglobins, the Glycated Hemoglobin test is impaired, suggesting the dosage of frutosamine. The objective of this study is to observe in the literature the efficiency of frutosamine as the second choice in glycemic control when the presence of hemoglobin variants in diabetics. This study is a descriptive search, where the Scielo, Ncbi, Google and Google Academic databases were accessed. The descriptors used were: frutosamine, glycated hemoglobin, Diabetes Melittus and hemoglobin variants. Of the articles found, 6

studies demonstrated the efficiency of frutosamine as a parameter in blood glucose control and one of the studies states that frutosamine is not affected by disorders in RBCs or influenced by Hb variants. It serves as an indicator of blood glucose concentrations in the last 2 to 3 weeks. It was concluded that frutosamine is the most recommended parameter to be used in the control of DM as an alternative in analyses in which there are hemoglobin variants that impair the analysis of HbA1c. None of the selected studies is directly related to frutosamine and variant hemoglobins. Showing the importance of studies to be carried out on the subject.

Keywords: Frutosamine, variant hemoglobins, glycated hemoglobin

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina ou de ambos. A mesma é um dos principais problemas de saúde pública e um dos transtornos crônicos mais frequentes no mundo, pois níveis glicêmicos elevados e persistentes são danosos ao organismo resultando em diversas complicações, como perda de função e falência de vários órgãos (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2014). O estilo de vida pouco saudável, que inclui uma dieta com alto teor de gordura, diminuição da atividade física, obesidade, entre outros fatores, leva a crescente incidência dessa doença na população (TORRES; PEREIRA; ALEXANDRE, 2011).

O DM continua sendo objeto de diversas pesquisas, pois através desses estudos clínicos novos recursos laboratoriais são incorporados à prática clínica tornando os tratamentos mais eficientes e mais rápidos (SUMITA; ANDRIOLO, 2008). A classificação atual do DM é baseada em sua etiologia e inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e outros tipos específicos de DM. No entanto em alguns casos pode ocorrer sobreposição das classes clínicas (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2014).

Na prática clínica, a avaliação da glicemia é feita através de dois exames laboratoriais: Hemolobina Glicada (HbA1c) e o teste de glicemia. O teste de glicemia reflete o atual nível glicêmico, ou seja, o nível de glicemia no momento da coleta, o mesmo pode ser utilizado para auto monitoramento ao longo do dia. Já a HbA1c é uma proteína presente dentro das hemácias do sangue, sendo utilizada como um controle à longo prazo, a mesma tem se firmado como o mais importante exame no controle do DM (SUMITA; ANDRIOLO, 2008).

No entanto, em pacientes com presença de hemoglobinas variantes a dosagem de HbA1c fica prejudicada, sugerindo-se então realização de outro exame para controle glicêmico.

Diante disso, outras proteínas sofrem glicação e também podem ser utilizadas como forma de avaliação no controle glicêmico. Dentre elas, destaca-se a frutosamina que é o exame que mede a glicação de uma proteína do sangue chamada albumina e indica o controle glicêmico das últimas semanas. Há uma boa correlação entre os valores de frutosamina e HbA1c (LIGA INTERDISCIPLINAR DE DIABETES, 2018).

HEMOGLOBINA

A hemoglobina humana normal é um tetrâmero composto por duas cadeias polipepetídicas, sendo que no adulto a hemoglobina é formada por duas cadeias α e duas cadeias β. A estrutura da hemoglobina humana muda de composição de acordo com a idade do indivíduo, ela se diferencia nas fases embrionária, fetal e adulta e depende dos genes expressos em cada uma dessas fases (SILVA, 2012). A hemoglobina padrão em humanos adultos é chamada de hemoglobina A (Hb A) - padrão Hb AA, já em recém-nascidos é a hemoglobina Fetal (Hb F) - padrão Hb FA (PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL, 2017).

A Hemoglobina tem a função de carregar o oxigênio do pulmão para os tecidos. Quando os níveis de glicose se elevam muito no sangue o processo de glicação se intensifica resultando na HbA1c, fazendo com que a mesma também aumente (SEVERO, 2018).

HEMOGLOBINA GLICADA

A HbA1c ou glicohemoglobina refere-e a um conjunto de substâncias formado com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares, a ligação entre a HbA e a glicose é o produto de uma reação não enzimática definida como glicação. Assim, a taxa de formação de HbA1c é diretamente proporcional à concentração sérica de glicose (SUMITA, 2014).

A HbA é a forma principal e nativa da hemoglobina, sendo que a HbA0 é o principal componente da HbA. Na prática, ela corresponde à chamada fração não glicada da HbA. No entanto, a HbA1 total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos. Existem vários

subtipos distintos de HbA1, desses todos, a fração HbA1c, ou apenas A1C, é a que se refere à HbA1c propriamente dita e corresponde a 80% da fração glicada. A HbA1c é formada pela ligação da glicose ao aminoácido valina da porção N-terminal da cadeia beta da hemoglobina por meio de uma ligação estável e irreversível (Figura 1) (PIMAZONI NETTO et al., 2009).

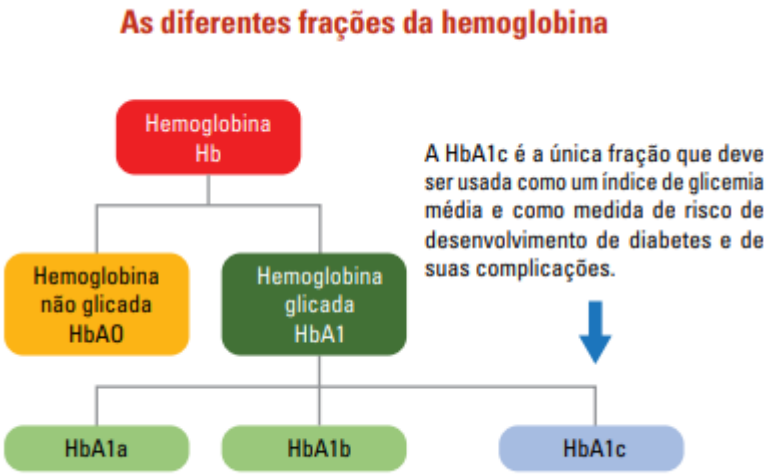

Figura 1: As diferentes frações da hemoglobina
Adaptado de Pimazoni Netto (2009).

O teste de HbA1c conta o número de hemácias que estão glicadas. Quanto mais elevada a glicemia for, maior será a formação de HbA1c, ou seja, pacientes com glicemia descontrolada apresentarão a HbA1c elevada. Assim, os níveis de HbA1c nos ajudam a identificar a eficiência dos tratamentos em que os pacientes são submetidos (PINHEIRO, 2019).

Esse processo ocorre continuamente durante a vida das células vermelhas no sangue que dura em média de 100-120 dias, durante esse período é possível verificar o nível de glicose que está ligada à hemoglobina. Com isso a dosagem de HbA1c reflete o histórico da glicemia de aproximadamente 60 a 90 dias previamente à coleta de sangue (PINHEIRO, 2010; SÁ; NAVAS; ALVES, 2014).

No entanto, como falado anteriormente devido a presença de hemoglobinas variantes a análise de HbA1c é prejudicada, gerando uma variabilidade no resultado, sendo necessário outro exame para o monitoramento da glicemia (SEVERO, 2018).

HEMOGLOBINAS VARIANTES

As hemoglobinas variantes são originadas por substituições na sequência de aminoácidos das cadeias α, β, γ ou δ, causando alterações nos nucleotídeos do

DNA, tais como deleções, inserções e mutações de ponto em um dos genes estruturais da globina. Essas alterações envolvem a síntese estrutural e quantitativa dos aminoácidos que compõe as diferentes cadeias de globinas (NAOUM; NAOUM, 2019).

Por esse motivo essas mutações alteram o comportamento, produção e estabilidade das hemoglobinas, resultando na formação de moléculas de hemoglobinas com características bioquímicas alteradas em relação às hemoglobinas normais. Portanto, hemoglobinas variantes são as que apresentam estrutura química diferente à da sua hemoglobina normal correspondente (A, A2 ou Fetal), devido a mutação de uma ou mais bases nitrogenadas que resultam na substituição de um ou mais aminoácidos nas globinas (SILVA, 2012; NAOUM; NAOUM, 2019).

FRUTOSAMINA

Frutosamina é o nome genérico dado a todas as proteínas séricas glicadas. A formação dessas moléculas é decorrente de uma reação não enzimática da glicose com o grupamento amina nos resíduo de lisina das proteínas séricas, formando uma cetoamina estável, sendo o mesmo processo que produz a HbA1c (Figura 2) (SOUZA; BORGES, 2018).

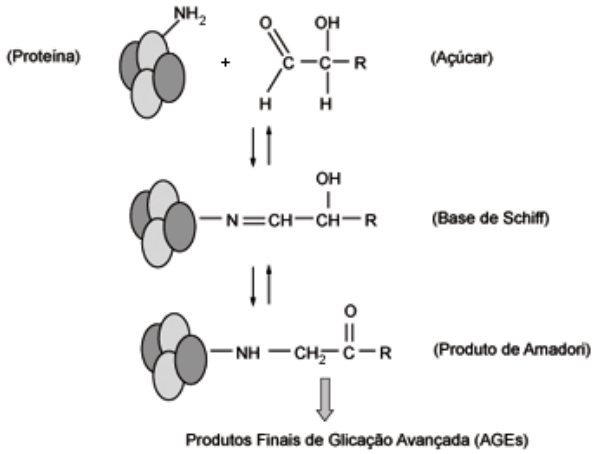

Figura 2. Esquema da glicação não enzimáticas de proteínas.
Fonte: Bem e Kunde (2018)

Como a albumina é a proteína sérica mais abundante, considera-se que a frutosamina seja a dosagem da albumina glicada, que é a proteína que constitui a maior massa protéica plasmática depois da hemoglobina. A frutosamina possui um tempo de vida médio entre 14-21 dias, refletindo então o nível médio de glicemia

desse período e elevando-se quando há níveis aumentados de glicose no sangue (MAZZAFERRO; LUNARDELLI, 2016).

O objetivo desse trabalho é observar na literatura a eficiência da frutosamina como segunda escolha no controle glicêmico quando há limitação no exame de HbA1c no que se refere a presença de hemoglobinas variantes.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma pesquisa descritiva que aborda temas referentes à Frutosamina, Hemoglobinas Variantes, Diabetes Mellitus e Hemoglobina Glicada.

O processo de pesquisa foi realizado por meio de busca em bases de dados eletrônicos como Scielo, Ncbi, Google e Google Acadêmico.

Os descritores utilizados foram frutosamina, hemoglobina glicada, Diabetes Melittus e hemoglobinas variantes. Deste modo, encontraram-se um total de 40 artigos; estes passaram por análise de título e resumo, e 22 dos mesmos que estavam relacionados ao tema pesquisado “Dosagem de frutosamina como segunda escolha em pacientes diabéticos e com presença de hemoglobinas variantes” foram selecionados. Priorizaram-se artigos publicados nos últimos 10 anos, porém os mais antigos que forneceram dados imprescindíveis foram também incluídos.

DISCUSSÃO

As hemoglobinas variantes podem interferir nos métodos de HbA1C por diversas razões. Todos os métodos de HbA1c são inadequados para a avaliação do controle glicêmico em pacientes homozigotos para HbS ou HbC, com doença de HbSC, ou com qualquer outra condição que altere a sobrevida dos eritrócitos (LITTLE; ROBERTS, 2009).

O processo de glicação não se restringe apenas à ligação da glicose com a hemoglobina, formando então a HbA1c. Esse processo de glicação se estende a diversas outras proteínas do organismo, que do ponto de vista laboratorial é de extrema importância o processo de glicação das proteínas plasmáticas, em especial a frutosamina, uma vez que a mesma desempenha um papel importante como marcador precoce de oscilações glicêmicas (PIMAZZONI NETO, 2009).

A frutosamina é aumentada em portadores de DM em decorrência da formação de aldiminas instáveis e reversíveis que são posteriormente rearranjadas a

cetoaminas irreversíveis e estáveis na presença de hiperglicemia persistente. Com isso, a frutosamina é proporcional à concentração da glicemia e correlaciona-se com a glicemia de jejum e com a HbA1c (FEITOSA; ANDRADE, 2014).

O interesse pela frutosamina aumentou nos últimos anos. A glicação é um processo não enzimático, também conhecido como reação de Maillard, onde a glicose e outros açúcares reagem com os resíduos amino-terminais livres das proteínas do soro, como a lisina e a arginina. O produto de base de Schiff reversível pode ser reconvertido em glicose e proteína ou sofrer um rearranjo de Amadori para formar um derivado de frutosamina por uma ligação cetamina estável (DANESE et al. 2015).

Em estudo realizado por Ayyappan et al. (2015), com gestantes e não gestantes, demonstrou que o nível sérico de frutosamina se correlacionou significativamente com as concentrações de HbA1c. Além disso, a sensibilidade e a relativa falta de interferência pré-analítica oferecem fortes evidências de que o ensaio com frutosamina pode ser útil para o controle de diabetes. Além disso, os autores afirmam que o exame de frutosamina é mais sensível do que a medição de glicose aleatória para determinações de controle glicêmico e contribuiu com uma visão diferente da glicemia do que a de HbA1c. No entanto, é necessário salientar que a concentração dos níveis de frutosamina pode mudar mais rapidamente do que a da HbA1c, pois a meia vida de proteínas séricas é menor que da hemoglobina. No estudo realizado por Macdonald et al. (2008), foi sugerido que a dosagem de frutosamina possa ser rotineiramente usada no controle de diabetes, corroborando então com os resultados achados por Ayyappan et al. (2015).

O estudo de revisão de literatura realizado por Mazzafero e Lunardeli (2016), apresenta resultados que corroboram com os citados acima. Onde se concluiu que apesar da frutosamina ser um parâmetro normalmente complementar, ela torna-se de fundamental utilização como principal e mais adequado marcador dos níveis glicêmicos em casos que a HbA1c não é válida como na presença de hemoglobinas variantes. Além disso, a análise da frutosamina é capaz de detectar o resultado das manobras terapêuticas mais precocemente que a HbA1c, permitindo uma avaliação e melhor manejo do que a HbA1c. Parrinello e Selvin (2014), consideram em seu estudo a frutosamina como um marcador não tradicional de hiperglicemina e demonstram que a mesma é útil para monitorar o controle glicêmico como alternativa à Hb1A.

Corroborando com os demais estudos citados acima, Lorenzo Medina et al. (2009), afirmam em seu estudo que a frutosamina não é afetada por distúrbios nas hemácias e nem influenciada pelas variantes da Hb. Servindo então como um indicador das concentrações de glicose no sangue nas 2 a 3 semanas anteriores. Além disso, os autores defendem que a determinação do nível sérico de frutosamina é correta em pacientes com distúrbios nas hemácias ou com discrepâncias entre as medições de glicose e os valores de HbA1c. E em pacientes diabéticos portadores de Hb Louisville, o controle glicêmico deve ser monitorado com determinações seriadas de glicose ou pelo nível de frutosamina.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a frutosamina é o parâmetro mais aconselhado para ser utilizado no controle da DM como em casos de presença de hemoglobinas variantes que prejudicam a análise da HbA1c. Diferente da HbA1c a frutosamina não possui fatores que possam comprometer sua utilização, e é de fundamental importância para o controle da DM, garantindo que o paciente tenha um tratamento correto. Apesar de estudos em pacientes com hemoglobinas variantes e a utilização da frutosamina como controle glicêmico não serem encontrados na literatura, pode-se afirmar diante dos estudos analisados a eficácia da frutosamina em pacientes com DM. Diante disso, é de fundamental importância que se realize estudos dessa relação, e que laboratórios e médicos possam utilizar métodos menos propensos a interferências levando então a resultados fidedignos na presença de hemoglobinas variantes.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.37, s.1, 2014.

AYYAPPAN, S.; PHILIPS, S.; KUMAR, C.K.; VAITHIYANANDANE, V.; SASIKALA, C. Serum fructosamine a better indicator than glycated hemoglobin for monitoring gestational diabetes mellitus. **J Pharm Bioallied Sci**. v.7, p.32–S34, 2015.

BEM, A.F.; KUNDE, J.A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.42, n.3, p.185-191, 2006.

DANESE, E.; MONTAGNANA, M.; NOUVENNE, A.; LIPPI, G. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. **M. J Diabetes Sci Technol**. v.9, n.2, p.169-176, 2015.

DE SOUZA, I.D.P.; BORGES, K.B.G. (2018) **Quantificação de frutosamina como parâmetro para o controle do diabetes mellitus**. Disponível em: < http://www.goldanalisa.com.br/exibe_noticia.asp?id=182 > Acesso em: 22/04/2019.

LORENZO MEDINA, M.; DE LA IGLESIA, S.; RUIZ-GARCÍA, L.; QUINTANA-HIDALGO, L.; MARTÍN-ALFARO, R.; HERRADA, J.Pitfalls of Glycated Hemoglobin in the Glycemic Assessment of Diabetes Patients with Hemoglobin Louisville: Role of Serum Fructosamine. **J Diabetes Sci Technol**.v.7, n.3, p.804–805, 2013.

LITTLE, R.R.; ROBERTS, W.L. A Review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c. **J Diabetes Sci Technol**. v.3, n.3, p.446–451, 2009.

MAZZAFERRO, G.S.; LUNARDELLI, A. Frutosamina como principal parâmetro glicêmico. **Ciência & Saúde.** v. 9, n.2, p.119-126, 2016.

MACDONALD, D.R.; HANSON, A.M.; HOLLAND, M.R.; SINGH, B.M. Clinical impact of variability in HbA1c as assessed by simultaneously measuring fructosamine and use of error grid analysis. **Ann Clin Biochem**. V.45, p.421–425.

NAOUM, P.C; NAOUM F.A. **Hemoglobinopatias - Doença Falciforme, Talassemias e Hemoglobinas Instáveis.** Disponível em: <http://www.hemoglobinopatias.com.br/hemoglobinopatias/intro.htm> Acesso em: 06/06/2019.

PARRINELLO, C.M.; SELVIN, E. Beyond HbA1c and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. **Curr Diab Rep.**v.14, n.11, p.548, 2014.

PIMAZONI NETTO, A.; ANDRIOLO, A.; FILHO, F.F.; TAMBASCIA, M.; GOMES, M.B.; MELO, M.; SUMITA, N.M.; LYRA, R.; CAVALCANTI, S. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **Bras Patol Med Lab** v. 45, n. 1, p. 31-48, 2009.

PINHEIRO, P. **Diabetes Mellitus: Diagnóstico e Hemoglobina Glicosilada.** Disponível em: <http://www.mdsaude.com/2010/06/glicemia-hemoglobina-glicosilada.html>. Acesso em: 22/04/2019.

LIGA INTERDISCIPLINAR DE DIABETES. **Glicemia capilar, hemoglobina glicada, frutosamina: o que são estes exames?.** 2018. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/2018/01/08/glicemia-capilar-hemoglobina-glicada-frutosamina-o-que-sao-estes-exames/> Acesso em: 24/05/2019.

PINHEIRO, P. Hemoglobina glicada – O que é, valores normais e como baixar. 2019. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/endocrinologia/hemoglobina-glicada> Acesso em: 2/05/2019.

PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL. **Doenças Falciformes (DF) e outras Hemoglobinopatias.** 2017. Disponível em: < http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/doencas-falciformes-df-e-outras-hemoglobinopatias> Acesso em: 23/05/2019.

SÁ, R.C.; NAVAS, E.A.F.A.; ALVES, S.R. Diabetes mellitus: avaliação e controle através da glicemia em jejum e hemoglobina glicada**. Revista Univap**, v.20, n.35, 2014.

SEVERO, M. D. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/notas-e-informacoes/1244-limitacoes-na-interpretacao-da-hemoglobina-glicada-hba1c > Acesso em: 25/05/2019.

SILVA, M.R. **Estudo de hemoglobinas variantes com mobilidade eletroforética semelhante à da hemoglobina s em crianças do programa de triagem neonatal de Minas Gerais.** 2012. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) Universidade Federal de Minas Gerais Faculdade de Medicina, Belo Horizonte

SUMITA, N.M.; ANDRIOLO, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. v.44, n.3, p.169-174, 2008.

SUMITA, N. Hemoglobina glicada: Marcador é considerado parâmetro importante na avaliação do controle do diabetes mellitus. **Revista Informativa da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial** Ed. 63, 2014.

TORRES, J.C.; PEREIRA, F.R.L; ALEXANDRE, L.R. Avaliação das ações educativas na promoção do autogerenciamento dos cuidados em diabetes mellitus tipo 2. **Rev Esc Enferm USP**. v.45, n.5, p.1077-1082, 2011.