

Prevalência de valores alternados de hemoglobina glicosilada e lipídios em pacientes com Diabetes Mellitus: Importância do acompanhamento trimestral

Persisting significant alteration in glycosylated hemoglobin (A1c) and lipids in patients with diabetes: the importance of monitoring those patients every three months.

MOREIRA, Tissyana Vanessa O. L. 1

RUIVO, Gilson F. 2

RODRIGUES, Edson 2

VANI, Gannabathula S. 2

1 Pós-Graduação e Especialização em Análises Clínicas - UNITAU

2 Instituto Básico de Biociências - UNITAU

Universidade de Taubaté - UNITAU

Avenida Tiradentes, nº 500 Taubaté - São Paulo

Autor para correspondência: tissylopes@ig.com.br

Recebido em 24 de abril de 2008; aceito em 3 de setembro de 2008.

RESUMO

Doenças crônicas como doenças cardiovasculares e diabetes têm sido as principais causas de morte no mundo. O acompanhamento dos paciente com doenças crônicas tem sido uma prática muito utilizada para uma melhor qualidade de vida, frente a isso o objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência do pedido da hemoglobina glicosilada (A1c) em indivíduos comprovadamente diabéticos e a importância desse exame no controle do Diabetes Mellitus (DM) e relacionar os valores de A1c, triglicérides (TG) e colesterol em pacientes que fazem controle de A1c devidamente e em pacientes que não fazem controle de A1c devidamente. Foram analisados dados de dosagem de A1c e de lipídios de 345 pacientes com faixa etária entre 20 a 60 anos, do sexo feminino e masculino no ano de 2006 do Laboratório de Análises Clínicas Oswaldo Cruz. Os pacientes foram divididos em os que foram devidamente acompanhados (DA) e os que não foram devidamente acompanhados (NDA). DA são os que fizeram A1c a cada 3 meses e NDA não fizeram A1c a cada 3 meses. Os dados coletados foram significativos $p < 0,001$ e indicaram que 138 (40%) são DA e 207 (60%) são NDA. Dos NDA somente 27 (19,6%) tiveram alterações de TG e 15 (10,9%) tiveram alterações de colesterol, já dos NDA 148 (71,5%) apresentaram alterações de TG e 107 (51,7%) tiveram alterações de colesterol. Nossos resultados mostram que os pacientes não têm tido o acompanhamento devido de A1c para um indivíduo diabético e, conseqüentemente, os pacientes estão tendo alterações significativas dos lipídios. Esses pacientes têm o risco maior de desenvolver as complicações crônicas como as dislipidemias e as doenças cardiovasculares

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus; Hemoglobina Glicosilada; Dislipidemias; Doenças Cardiovasculares

ABSTRACT

Chronic diseases such as cardiovascular disease and diabetes are the main cause of death in most parts of the world. Monitoring the patients with chronic disease is one of the most used way to improve their quality of life. With this propose, this project is meant to evaluate this process of follow up of glycosylated hemoglobin (A1c) in patients with diabetes and the importance of this exam in the control of diabetes Mellitus(DM). It is also intended to study the values of A1c, triglycerides, and cholesterol in patients with and without control of A1c. The dosage of A1c and lipids were in 345 patients within the age group of 20 to 60 years of either sex during the year of 2006 in the clinical laboratory Oswaldo Cruz. The patients were divided into two groups. DA is the group made by whose A1C was analyzed every 3 months, and the other group (NDA) is made by whose A1C was not analyzed every 3 months. Of the 345 patients analyzed it was found that 138 (40%) belonged to the DA, and the rest (207 patients or 60%) to the NDA. ($p < 0.001$). In DA, only 27 patients (19.6%) had alteration of triglycerides and 15 patients (10.9%) in the cholesterol levels, whereas in the NDA group, it was 148 (71.5%) and 107(51.7%) respectively. These results show, that a diabetic patient who does not have a follow up of A1c, have significant alteration in the lipids. These patients have a greater risk of developing chronic complications such as dyslipidaemia and cardiovascular diseases.

I. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um dos mais importantes problemas de saúde mundial que atinge em todo o mundo grande número de pessoas de qualquer condição social, o que determina uma grande heterogeneidade quanto à patogênese, base genética e apresentação clínica (.Who Study Group on Diabetes Mellitus – 1985).

O DM é uma doença endócrina caracterizada por elevada taxa de glicose sangüínea (hiperglicemia), que é decorrente da falta de insulina ou incapacidade da insulina em exercer adequadamente seus efeitos nos tecidos alvos (De Fronzo – 2004). A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) é: DM tipo 1 e DM tipo 2. O DM tipo 1, forma presente em 5% - 10% dos casos, é o resultado de uma destruição das células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. O DM tipo 2 é a forma presente em 90% - 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e na secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles. A maioria dos pacientes com essa forma de Diabetes apresenta sobrepeso ou obesidade. O DM tipo 2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes não são dependentes de insulina exógena para sobrevivência, porém podem necessitar de tratamento com insulina para a obtenção de um controle metabólico adequado (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2006).

O paciente diabético é suscetível a uma série de complicações se não houver bom controle glicêmico, tais como: retinopatia, nefropatia, neuropatia, desenvolvimento de úlceras de pé, doença vascular periférica e doenças cardiovasculares (Engerman RL, Bloodworth JM & Nelson S – 1977; Engerman RL & Kern TS – 1987; DCCT Research Group – 1993). O DM está freqüentemente associado à hipertensão arterial e dislipidemias, ao aumento da mortalidade que é devida, em grande parte, a complicações vasculares (Who Study Group on Diabetes Mellitus – 1994). O tratamento adequado dessas condições associado ao combate a outros fatores de risco (fumo, sedentarismo), junto com o bom controle glicêmico, atuam de forma bastante significativa na prevenção do desenvolvimento dessas complicações (Klas Malmberg for the Digami – 1997). A automonitoração da glicose sangüínea fornece informação útil para o controle diário do DM. Entretanto, estes testes não são capazes de fornecer ao paciente e à equipe de atendimento de saúde uma avaliação quantitativa e confiável da glicemia durante um período prolongado. A dosagem da A1c mostrou-se capaz de prognosticar o risco de desenvolvimento de muitas das complicações crônicas do DM (Tests of Glycemia in Diabetes – 2003; Sacks DB – 2002).

A A1c é formada por uma reação irreversível entre a glicose sangüínea e a hemoglobina, como resultado do processo de glicação, que liga a glicose sangüínea a muitas proteínas do corpo. A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue. Uma vez que os eritrócitos têm um tempo de vida de aproximadamente 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina pode fornecer uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 60 a 90 dias antes do exame. Em virtude de os resultados do exame fornecerem informação retrospectiva sobre 2 ou 3 meses precedentes, a realização de um teste de A1c a cada 3 meses fornecerá dados que expressam a glicose sangüínea média no passado recente (de 2 a 3 meses antes do exame) (Sacks DB – 2002; Consenso Brasileiro sobre Diabetes – 2002; Guias ALAD – 2000).

Com base nos estudos DCCT (Diabetes Control and Complications Trial - 1993) e UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study - 1998), estabeleceu-se que os níveis de A1c acima de 7% estão associados a um risco maior de complicações crônicas. Por essa razão, o conceito de tratamento por objetivos define 7% como o limite superior do valor aceitável para um paciente com diabetes bem controlado (American Diabetes Association - 2002). O DCCT e o UKPDS mostraram a relação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de A1c, e os riscos de desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do DM. A meta de se atingir um nível de A1c < 7% foi validada com base no método laboratorial de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC). O método utiliza uma técnica de troca iônica muito sensível, reprodutível e analisa uma população específica e majoritária de A1c (Higgins TN, Blakney GB & Dayton J - 2001) , ao contrário de muitos métodos que mensuram a hemoglobina A1 total e/ou outras frações que não a A1c (Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus – 2006).

Com base nesses estudos, este trabalho tem como objetivo avaliar a prevalência do uso da A1c pelos pacientes que já são comprovadamente diabéticos (insulino dependentes e insulino independentes), frente à importância desse exame no controle do DM e relacionar os valores de A1c, TG e colesterol com pacientes que fazem controle devidamente e pacientes que não fazem controle devidamente.

II. MÉTODOS

Esta é uma pesquisa do tipo observacional, sendo os dados coletados do Banco de Dados do Laboratório de Análises Clínicas Oswaldo Cruz Limitada. O laboratório recebeu um convite formal para participar do estudo, no qual explicava a natureza do estudo, sendo esclarecido que os dados coletados seriam utilizados exclusivamente para fins de pesquisa, assim como o comprometimento em não divulgar os nomes dos pacientes.

Foram analisados dados de dosagem de A1c e lipídios de 345 pacientes com faixa etária entre 20 a 60 anos, do sexo feminino e masculino no ano de 2006. Os pacientes foram divididos em os que foram devidamente acompanhados (DA) e os que não foram devidamente acompanhados (NDA). DA são os que fizeram A1c a cada 3 meses e NDA não fizeram A1c a cada 3 meses. O método utilizado para a dosagem de A1c foi a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), que é certificado pelo NGSP (Programa de Padronização Nacional da Glicohemoglobina). O método utilizado para a dosagem de TG e do colesterol foi Química Seca utilizado o Kit Vitros da Johnson.

Com relação à análise estatística, foi utilizado o Software Bioestat versão 3.0, com aplicação da análise de qui quadrado com correção de Yates, sendo que a significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram coletados dados de 345 pacientes em relação ao acompanhamento do exame de A1c. O número de pacientes DA em relação aos NDA foi significativo ($p < 0,001$), em que 138 (40%) são DA e 207 (60%) são NDA. (figura 1A).

Em relação ao aumento de A1c em pacientes DA e NDA foi significativo ($p < 0,001$). Dos DA 59 (42,7%) tiveram A1c normal (A1c menor que 7%) e 79 (57,3%) tiveram A1c alterada (A1c maior que 7%). Já dos NDA 45 (21,7%) tiveram A1c normal e 162 (78,3%) tiveram A1c alterada (figura 1B).

Figura 1A

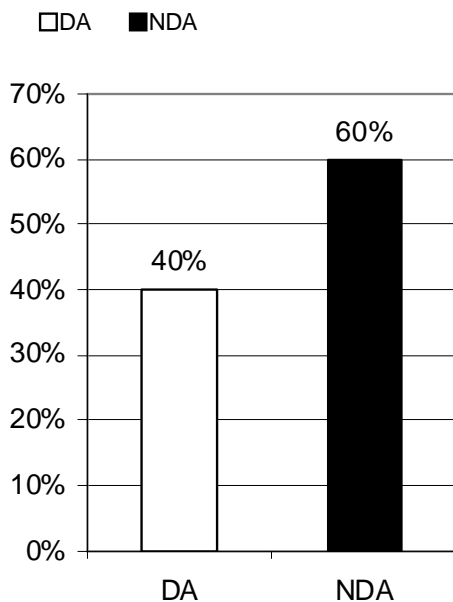


Figura 1B

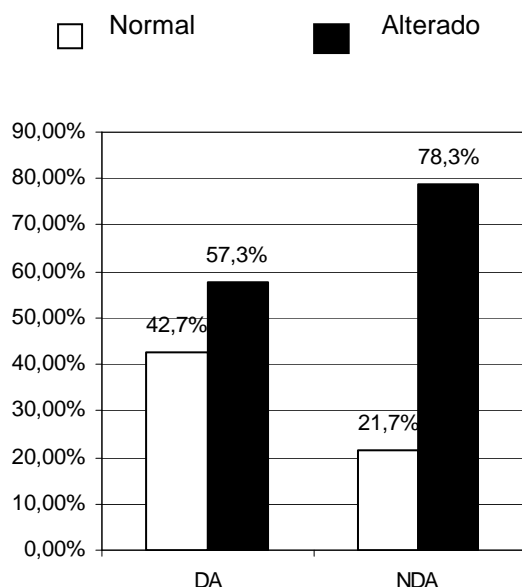


FIGURA 1: PERCENTAGEM DE PACIENTES DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (DA) E DOS PACIENTES QUE NÃO FORAM DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (NDA) (A) , PERCENTAGEM DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (A1C) NORMAL E ALTERADA DOS PACIENTES DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (DA) E DOS PACIENTES QUE NÃO FORAM DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (NDA) (B)

Em relação ao aumento de TG nos DA e nos NDA foi significativo ($p < 0,001$) e OR de 5,831. Dos DA 111 (80,4%) tiveram TG normal (TG menor que 150 mg/dl) e somente 27 (19,6%) tiveram TG alterada (TG maior que 150 mg/dl), já os NDA somente 59 (28,5%) tiveram TG normal ao passo que 148 (71,5%) tiveram TG alterada (figura 2 A).

Em relação ao aumento de colesterol em DA e nos NDA foi significativo ($p < 0,001$). Dos DA 123 (89,1%) tiveram colesterol normal (colesterol menor que 220 mg/dl) e somente 15 (10,9%) tiveram colesterol alterado (colesterol maior que 220 mg/dl). Dos NDA 100 (48,3%) tiveram colesterol normal e 107 (51,7%) tiveram colesterol alterado (figura 2B).

Figura 2A

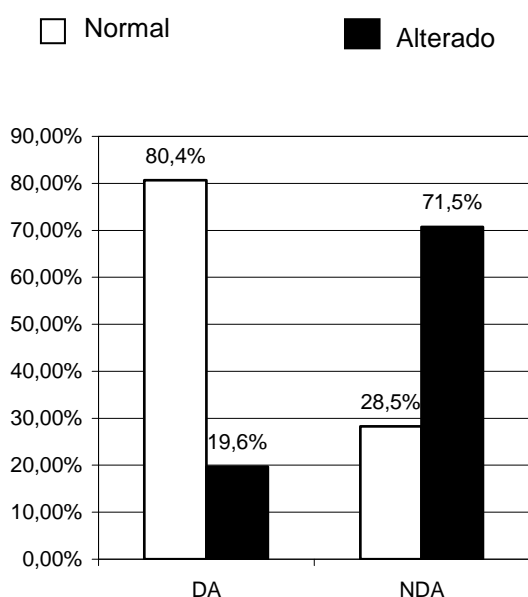


Figura 2B

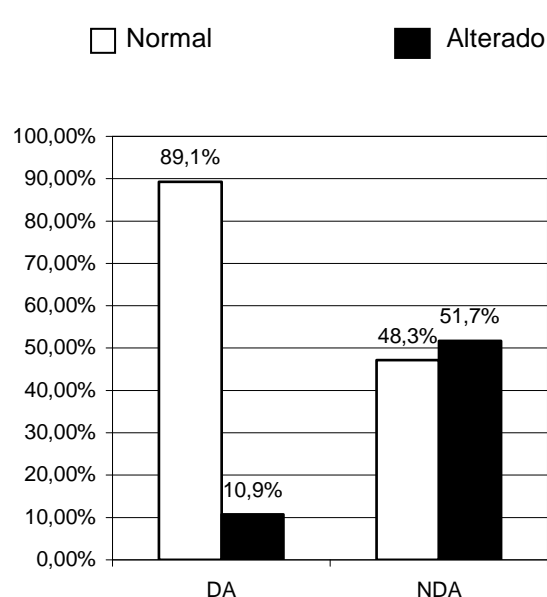


FIGURA 2: PERCENTAGEM DOS NÍVEIS DE TRIGLICERÍDIOS (TG) NORMAL E ALTERADO DOS PACIENTES DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (DA) E DOS PACIENTES QUE NÃO FORAM DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (NDA) (A); PERCENTAGEM DOS NÍVEIS DE COLESTEROL NORMAL E ALTERADO DOS PACIENTES DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (DA) E DOS PACIENTES QUE NÃO FORAM DEVIDAMENTE ACOMPANHADOS (NDA) (B)

Nosso estudo avaliou a prevalência do pedido da A1c em pacientes com DM devido à importância desse exame no controle do diabetes. Observamos, no presente estudo, que 58% dos pacientes não têm tido o acompanhamento devido de A1c para um indivíduo diabético, isso podendo ser por várias razões. A prevalência de A1c $>7\%$ foi maior em pacientes NDA ($p < 0,001$) e com OR de 5,831 mostrando que a chance do paciente NDA ter aumento de A1c é seis vezes maior do que os DA.

Nosso trabalho está de acordo com Andarde e Pelá em 2005 que mostra que o controle da glicemia é importante e que a A1c é de principal auxílio no tratamento dos diabéticos. A A1c deve ser medida rotineiramente em todos os pacientes com DM para documentar o grau de controle glicêmico. As metas de tratamento devem ser baseadas em resultados de estudos clínicos prospectivos e randomizados, como o DCCT e o UKPDS. Esses estudos mostraram a relação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de A1c e os riscos de desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do DM. Nos dados do presente estudo, verificou-se que os pacientes NDA têm frequência de aumento de A1c significativo em relação aos DA. Os estudos de UKPDS mostram que níveis de A1c acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas, e que a cada 1% de redução da A1c resultou em 35% de redução do risco de complicações microvasculares em pacientes com DM tipo 2. Além disso, cada ponto percentual a menos no valor da A1c está associado à redução de 25% nas mortes relacionadas ao DM tipo 2 e em 18% de redução na ocorrência de infarto agudo do miocárdio (Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus – 2006; UKPDS 33 – 1998; UKPDS 38 – 1998).

Trabalhos recentes de Nathan et AL. 2005, que deram continuidade ao estudo DCCT , mostraram redução de risco cardiovascular da ordem de 57% em pacientes com DM do tipo 1 que haviam sido submetidos por, em média, 9 anos de tratamento intensivo da hiperglicemia versus aqueles que haviam recebido tratamento convencional. Isso mostra que o controle da glicemia é um fator extremamente importante em DM para evitar as doenças cardiovasculares e aumento da taxa de mortalidade. Logo o acompanhamento adequado da dosagem de A1c é de grande importância nesse controle.

Vários trabalhos da literatura mostram claramente que uma das alterações no DM são as dislipidemias que predispõem o indivíduo a doenças cardiovasculares. Neste estudo, a frequência de aumento de TG e colesterol nos pacientes NDA foram significativos, isso condiz com o consenso brasileiro de dislipidemias que coloca a DM como um dos fatores secundários para as dislipidemias (Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P & Zinman B – 2005). Estima-se que 70 a 97% de diabéticos tipo 2 apresentam alterações do perfil lipídico, alta susceptibilidade de glicosilação das lipoproteínas e aumento da arterogenicidade, além disso níveis elevados de TG e baixo de HDL (lipoproteína de alta densidade) (Leiter LA – 2005). Vários pesquisadores têm proposto que a redução dos níveis de HDL, observados nos estados resistentes à insulina, é consequência da hipertrigliceridemia de jejum e pós-prandial que ocorre comumente nessa situação (Ginsberg HN – 1996; Rashid S, Uffelman KD & Lewis GF – 2002). Estudo realizado no Instituto de Cardiologia do RGS avaliou a resposta lipêmica pós-prandial em indivíduos com diferentes graus de intolerância à glicose, mostrando que os diabéticos levaram mais tempo do que os normais e intolerantes à glicose para a redução dos níveis de TG. Essa resposta pós-prandial alterada têm sido relacionada à aterogênese pelo fato de que as lipoproteínas ricas em TG permanecem por maior tempo expostas à oxidação e a outras modificações indesejáveis (Ugarte MTO, Portal VL, Dias AA & Schaan BD – 2005).

Está comprovado que uma orientação nutricional e o estabelecimento de dieta associados a atividades físicas provoca uma melhora na sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose, reduz de forma expressiva a circunferência abdominal e a gordura visceral, melhorando o perfil metabólico com redução nos níveis de colesterol e TG. O excesso de ácidos graxos circulantes derivados do tecido adiposo visceral, no fígado, levará ao aumento na produção de glicose e elevação do colesterol (Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus – 2006).

Uma epidemia de DM está em curso. Em 1985, estimava-se que existissem 30 milhões de adultos com DM no mundo, esse número cresceu para 135 milhões em 1995, atingindo 173 milhões em 2002, com projeção de chegar a 300 milhões no ano 2030. O número de indivíduos diabéticos está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo (Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus – 2006). Desse modo, o rastreamento com A1c para ter um ótimo controle glicêmico se torna extremamente necessário. A A1c, embora seja utilizada desde 1958 como uma ferramenta de avaliação do controle glicêmico em pacientes portadores de diabetes, passou a ser cada vez mais empregada e aceita pela comunidade científica após 1993, depois de ter sido validada pelos dois estudos científicos mais importantes sobre a avaliação do impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do diabetes: o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, de 1993), e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998).

No Brasil, o documento publicado pelo Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c em relação ao posicionamento oficial acerca da importância da A1c para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com DM, no ano de 2004, aborda os principais aspectos clínicos e laboratoriais relacionados a esse parâmetro laboratorial, incluindo condições de variação pré-analítica e analítica. Recomendações foram estabelecidas acerca da utilidade do teste e os valores ideais de controle para adultos, crianças e idosos. Segundo esse posicionamento, os testes de A1c necessitam ser realizados, pelo menos, duas vezes ao ano para todos os pacientes, porém, quando esses não conseguem atingir um controle adequado, a recomendação é fazê-lo de três em três meses (Nairo MS & Adagmar A), como podemos observar no presente estudo, pois os indivíduos NDA não tiveram um controle adequado de A1c além do aumento dos valores de TG e colesterol, logo estão predispostos a uma maior progressão das complicações crônicas.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care for Patients with Diabetes Mellitus : Position Statement . Diabetes Care, v. 25, suppl. 1, p. 533-549, 2002.

CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES – 2002. Diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e Tratamento do Diabetes Mellitus do tipo 2. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2002. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/Diabetes/info_medicos/consenso/Consenso_atual_2002.pdf>.

DCCT RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med, n. 329, p.977-986, 1993.

DE FRONZO, RA. Pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. Méd Clin North Am, n.88, p.787 – 835, 2004.

- ENGERMAN, RL; BLOODWORTH, JM; NELSON, S. Relationship of micro vascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes*, n. 26, p.760-769, 1977.
- ENGERMAN, RL; KERN, TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*, n. 36, p. 808-812, 1987.
- GINSBERG ,H.N. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms undelying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol leveis. *Diabetes*, v.45 ,Suppl. 3, p.27-30, 1996
- GUIAS ALAD 2000 para el Diagnostico y Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Buenos Aires: Asociación Latino americana de Diabetes, 2000. Disponível em:< <http://www.alad.org/pdf/guiascmp.pdf>>.
- HIGGINS, T.N; BLAKNEY, G.B; DAYTON, J. Analytical evaluation of the Bio-Rad variant II automated HbA (1C) analyzer. *Clin Biochem.*, n.34, p.361-365, 2001.
- KLAS Malmberg For The Digami (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J*, n.314,p. 1512-1515,1997.
- LEITER, L.A. Diabetic dyslipidaemia: Effective management reduces cardiovascular risk. *Atherosclerosis supplements*, n. 6, p.37-43, 2005.
- NAIRO, M.S; ADAGMAR, A. Importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento do paciente portador de diabetes mellitus. *J. Bras. Patol. Méd. Lab*, Rio de Janeiro,v. 42, n.3, jun. 2006.
- NATHAN, D.M. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med*. 2005 22; 353 (25):2643-53.
- RASHID, S.; UFFELMAN K.D.; LEWIS G.F. The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Complications* , local,v.16, n.1, p. 24-8, 2002.]
- SACKS, D.B. et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus – The National Academy of Clinical Biochemistry – Laboratory Medicine Practice Guidelines, 2002. Disponível em : <http://www.nacb.org/Impg/diabetes_imp_g_pub.stm>.
- TESTS of glycemia in diabetes : Position Statement : American Diabetes Association. *Diabetes Care* ,n. 26, p.106-108, 2003.
- TRATAMENTO e acompanhamento do diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2006.
- UGARTE, M.T.O. et. al. Metabolic response to oral lipid overload in diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, n.69, p.36-43, 2005.
- UKPDS. Group Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS 33).*Lancet*; 352: 837-853, 261998
- _____. Group tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular Complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* , n. 317, p.703-13.27?, 1998
- WHO STUDY GROUP ON DIABETES MELLITUS. Prevention of diabetes mellitus.Geneva: World Health Organization, 1994. (WHO – Technical Report Series, 844).
- _____. Second report.Geneva: World Health Organization, 1985. (WHO – Technical Report Series, 727).