

Avaliação dos níveis de hemoglobina glicada em pacientes com nefropatia diabética

Assessment of glycated hemoglobin rates in patients with diabetic nephropathy

RIALA6/1273

Francielen Anversa DIMER¹, Ana Cláudia Cirne BERNDT², Sílvia Juliane PIVA^{1,3}, Rafael Noal MORESCO^{1,3*}

*Endereço para correspondência: ¹Laboratório de Bioquímica Clínica, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil. Avenida Roraima 1000, Prédio 26, Sala 1402, Camobi, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. Telefone: (55) 32208941; Fax: (55) 32208018. E-mail: rnmoresco@yahoo.com.br

²Laboratório de Análises Clínicas Pasteur, Santa Maria, RS, Brasil

³Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Recebido: 19.01.2010 – Aceito para publicação: 14.06.2010

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação comum do diabetes mellitus (DM), sendo que a hiperglicemia está associada ao desenvolvimento das lesões glomerulares observadas na ND. Neste estudo foram avaliados os níveis de HbA_{1c} em pacientes diabéticos com e sem nefropatia. Foram determinados os níveis de glicose, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, creatinina, taxa de filtração glomerular (TFG), HbA_{1c} e microalbuminúria em pacientes diabéticos tipo 2 sem nefropatia (n=50) e com nefropatia (n=57). Os valores de HbA_{1c} nos pacientes dos grupos sem nefropatia e com nefropatia foram, respectivamente, de 6,4 ± 0,1% e 7,0 ± 0,1%. O grupo de pacientes com nefropatia apresentou níveis mais elevados de microalbuminúria do que o grupo sem nefropatia (62,7 ± 7,3 mg/L *versus* 7,4 ± 0,7 mg/L, *P*<0,001), e a TFG obtida no grupo com nefropatia foi significativamente menor do que a observada no grupo sem nefropatia (67,9 ± 2,5 mL/min/1,73 m² *versus* 77,4 ± 2,3 mL/min/1,73 m², 0,01). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto aos níveis de glicose e perfil lipídico. Os valores de hemoglobina glicada foram mais elevados nos pacientes com nefropatia, o que evidencia o papel deste marcador no controle do diabetes e na prevenção de risco para o desenvolvimento das complicações crônicas da doença.

Palavras-chave. diabetes, nefropatia, microalbuminúria, hemoglobina glicada, creatinina.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is a common renal disease associated with diabetes mellitus (DM), and hyperglycemia is associated with the development of glomerular lesions. This study evaluated the rate of HbA_{1c} in patients with nephropathy and in those without nephropathy. Glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, creatinine, glomerular filtration rate (GFR), HbA_{1c} and urinary albumin contents were determined in 50 diabetic type 2 patients without nephropathy and in 57 patients with nephropathy. The HbA_{1c} in patients without and with nephropathy were 6.4 ± 0.1% and 7.0 ± 0.1%, respectively. In addition, the urinary albumin contents were higher in ND group (62.7 ± 7.3 mg/L *versus* 7.4 ± 0.7 mg/L, *P*<0.001), while GFR values were lower in ND patients than in patients without nephropathy (67.9 ± 2.5 mL/min/1.73 m² *versus* 77.4 ± 2.3 mL/min/1.73 m², *P*<0.01). No significant differences were observed for glucose and lipid profile. The highest rates of HbA_{1c} were detected in patients with DN, and these findings support the use of this biomarker for diabetes control and for monitoring the patients and to prevent them from getting diabetes-associated diseases.

Key words. diabetes, nephropathy, urinary albumin, glycated hemoglobin, creatinine.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que têm em comum a hiperglicemia. Essa hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos¹. O DM acomete cerca de 7,6% da população brasileira entre 30 e 69 anos de idade, sendo que, em Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul, Brasil, esse número cresce para 8,89%². Cerca de 50% dos pacientes desconhecem o diagnóstico e 24% dos pacientes reconhecidamente portadores de DM não fazem qualquer tipo de tratamento³. As complicações crônicas do DM são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade. As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte (52%) em pacientes com DM tipo 2⁴. O DM do tipo 2 está associado a vários fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, resistência à insulina, microalbuminúria e anormalidades nos lipídios e lipoproteínas plasmáticas^{1,5}. As dosagens de glicose e de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) são parâmetros importantes para o monitoramento e controle do DM. Os resultados de HbA_{1c} refletem a glicemia média no intervalo de dois a três meses precedente à coleta, enquanto a dosagem de glicose reflete a glicemia unicamente no momento da coleta da amostra de sangue⁶. A HbA_{1c} constitui um preditor das complicações crônicas do DM, sendo que intervenções que acarretam redução ou normalização da HbA_{1c} resultam em diminuição do risco de desenvolvimento de tais complicações^{7,8,9}. Recentemente, a *American Diabetes Association* passou a utilizar a HbA_{1c} como critério diagnóstico do diabetes¹⁰.

A nefropatia diabética (ND) ocorre em 20 a 40% dos pacientes com diabetes e é uma das complicações crônicas do DM, estando associada a um importante aumento de mortalidade, principalmente relacionado à doença cardiovascular^{10,11}. No Rio Grande do Sul, Brasil, no ano de 1996, a doença renal primária foi atribuída ao DM em 26% dos casos admitidos em programas de diálise¹². A ND apresenta-se em três estágios evolutivos: nefropatia incipiente ou fase de microalbuminúria, nefropatia clínica ou fase de macroalbuminúria e insuficiência renal terminal (uremia)¹³. A albuminúria é definida como a taxa de excreção urinária de albumina, e tem sido considerada como um preditor do desenvolvimento da ND¹⁴. A hiperglicemia, observada em pacientes com DM, é essencial para o desenvolvimento das lesões glomerulares

observadas na ND. Essas lesões podem ser prevenidas ou bastante reduzidas em sua intensidade pela obtenção de valores glicêmicos próximos aos normais. Considerando que a ND é uma das principais causas da insuficiência renal crônica em pacientes que ingressam nos programas de diálise em países desenvolvidos¹ e a importância do controle glicêmico na prevenção do desenvolvimento da ND, o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de HbA_{1c} em pacientes diabéticos com e sem nefropatia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente 107 pacientes adultos com DM tipo 2 oriundos do Laboratório de Análises Clínicas Pasteur, localizado em Santa Maria-RS, no período de maio a novembro de 2008. Os pacientes foram organizados em dois grupos: DM sem nefropatia (n=50) e DM com nefropatia (n=57). O grupo DM sem nefropatia foi constituído por 36 mulheres e 14 homens, enquanto o grupo DM com nefropatia foi composto por 33 mulheres e 24 homens, com idades de $60,3 \pm 13,2$ anos e $59,8 \pm 12,9$ anos, respectivamente. Dentre os 57 pacientes com ND, 52 apresentavam-se no estágio de nefropatia incipiente e 5 no estágio de nefropatia clínica. A nefropatia foi definida com base nos resultados de microalbuminúria maiores que 17 mg/L¹⁵. Este protocolo de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria-RS (n° 23081.006117/2008-13).

Foram avaliados os seguintes parâmetros laboratoriais: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, creatinina, glicose de jejum, HbA_{1c} e microalbuminúria. Os níveis de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, creatinina e glicose foram obtidos no sistema automatizado Labmax Pleno[®] (Diconex, Argentina) por métodos colorimétricos automatizados previamente validados. Os níveis de HbA_{1c} foram obtidos pelo método de resina de troca-iônica, sendo mensurados no equipamento Labquest[®] (Bioplus, Brasil). Os níveis de microalbuminúria foram mensurados por turbidimetria no equipamento Bayer Express 550[®] (Bayer Diagnostics, New Jersey, EUA). Os níveis de LDL-colesterol foram obtidos a partir do método de Friedewald¹⁶. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada através da fórmula de MDRD¹⁷.

Os resultados estão expressos em média e erro padrão da média, sendo que os mesmos foram analisados estatisticamente através do teste *t* de Student no software

Graphpad Prism for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), sendo considerados estatisticamente significativos $P < 0,05$.

RESULTADOS

Os níveis de glicose, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides não variaram significativamente entre os grupos de pacientes diabéticos estudados, conforme demonstrado na Tabela 1. No entanto, o grupo de pacientes com nefropatia apresentou níveis séricos mais elevados de creatinina.

Tabela 1. Parâmetros bioquímicos observados nos pacientes do estudo

	DM sem nefropatia	DM com nefropatia
Glicose (mg/dL)	149,0 ± 8,4	162,0 ± 9,9
Creatinina (mg/dL)	0,85 ± 0,02	1,03 ± 0,06*
Colesterol total (mg/dL)	182,9 ± 5,1	194,2 ± 5,0
HDL-colesterol (mg/dL)	48,9 ± 1,5	48,3 ± 1,5
LDL-colesterol (mg/dL)	101,6 ± 4,1	110,3 ± 4,8
Triglicérides (mg/dL)	161,6 ± 9,2	178,3 ± 12,1

Resultados expressos em média ± erro padrão da média. * $P < 0,05$

Os níveis de HbA_{1c} observados nos grupos sem nefropatia e com nefropatia foram, respectivamente, 6,4 ± 0,1% e 7,0 ± 0,1%, conforme apresentado na Figura 1. Além disso, o grupo de pacientes com nefropatia apresentou níveis mais elevados de microalbuminúria do que o grupo sem nefropatia (62,7 ± 7,3 mg/L versus 7,4 ± 0,7 mg/L, $P < 0,001$), conforme demonstrado na Figura 2. A TFG obtida no grupo com nefropatia foi significativamente menor do que a observada no grupo sem nefropatia (67,9 ± 2,5 mL/min/1,73 m² versus 77,4 ± 2,3 mL/min/1,73 m², $P < 0,01$), conforme ilustrado na Figura 3.

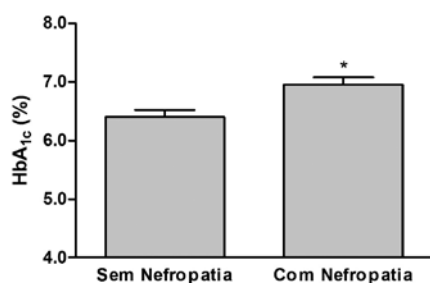


Figura 1. Níveis de hemoglobina glicada observados nos grupos de pacientes com DM tipo 2 sem nefropatia e com nefropatia * $P < 0,01$

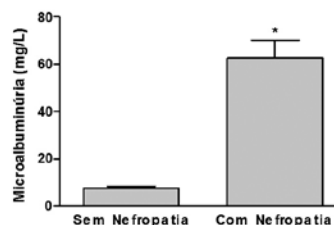


Figura 2. Níveis de microalbuminúria observados nos grupos de pacientes com DM tipo 2 sem nefropatia e com nefropatia * $P < 0,001$

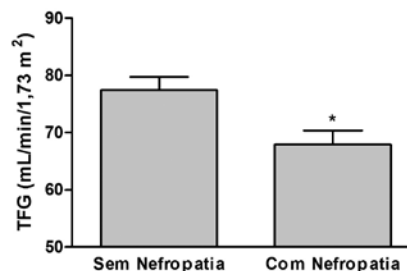


Figura 3. Avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) nos grupos de pacientes com DM tipo 2 sem nefropatia e com nefropatia * $P < 0,01$

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de microalbuminúria persistente é um marcador já estabelecido para a ND¹⁰, além de ser também um marcador de risco independente para cardiopatia isquêmica e para o aumento da mortalidade¹⁸. Um terço dos portadores de DM podem desenvolver microalbuminúria e cerca de 15% a 20% desenvolvem macroalbuminúria em 20 anos do diagnóstico do DM^{19,20}. Os nossos resultados demonstraram que os pacientes DM com nefropatia apresentaram valores elevados de albumina urinária, quando comparado àqueles sem nefropatia. Além disso, dentre os pacientes com ND, 8,8% já se encontravam no estágio de nefropatia clínica. O achado de microalbuminúria parece, portanto, refletir, a nível renal, um estado generalizado de disfunção endotelial, sendo ainda o melhor diagnóstico para nefropatia. No entanto, Caramori et al²¹ recentemente questionaram o valor da microalbuminúria como preditivo isolado de ND, sugerindo a busca de marcadores complementares.

Em nosso estudo foram observados valores mais elevados de HbA_{1c} nos pacientes com nefropatia, além deste grupo apresentar níveis mais elevados de microalbuminúria e uma menor TFG, evidenciando uma associação entre o controle inadequado da glicemia e a presença de nefropatia. O controle glicêmico é uma das principais medidas para se controlar o DM e a maioria dos estudos relaciona a presença de ND com

controle glicêmico inadequado em longo prazo^{22,23}. Dados de estudos randomizados demonstraram que qualquer redução da HbA_{1c} implica na redução do risco de complicações, e a redução de 1% da HbA_{1c} associa-se à diminuição significativa do risco para qualquer desfecho relacionado ao DM em 21%, e em 37% para complicações microvasculares²⁴. Os níveis de creatinina foram significativamente elevados nos pacientes com nefropatia em comparação àqueles sem nefropatia, ainda que dentro dos valores de referência. Nossos resultados estão de acordo com os achados de Piccirillo et al¹⁴, os quais demonstraram que os níveis de creatinina também foram significativamente maiores nos microalbuminúricos quando comparados aos normoalbuminúricos.

Em nosso estudo não foram observadas diferenças significativas no perfil lipídico entre os grupos. A associação entre a nefropatia diabética e a doença cardíaca já é bem documentada¹⁵. A doença cardíaca em pacientes diabéticos é usualmente atribuída à isquemia miocárdica decorrente de um processo aterosclerótico coronário mais acelerado e mais extenso. Pacientes diabéticos são mais predispostos a desenvolverem insuficiência cardíaca congestiva, independentemente da presença de hipertensão arterial ou doença coronariana¹⁵. A aterosclerose é uma doença crônica de origem inflamatória que está associada à ativação das células endoteliais, estresse oxidativo e acúmulo de leucócitos na parede das artérias, sendo esta doença exacerbada nos pacientes com diabetes^{5,25,26}.

CONCLUSÃO

Diante do observado, é possível dizer que a ND é uma complicação crônica relativamente frequente nos pacientes com DM, especialmente naqueles que apresentam um controle glicêmico inadequado. Desta forma, é possível concluir que os níveis de hemoglobina glicada foram mais elevados nos pacientes com nefropatia, o que evidencia o papel deste marcador no controle do diabetes e no estabelecimento de risco para o desenvolvimento das complicações crônicas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. [acesso 2008 dez 13]. Disponível em: [http://www.diabetes.org.br].

2. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2007. [acesso 2009 mar 25] Disponível em: [http://www.datasus.gov.br].
3. Malerbi D, Franco LJ. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. *Diabetes Care*. 1992;15:1509-16.
4. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ...or is it? *Lancet*. 1997;350 (Suppl 1):4-9.
5. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JAM, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2010;43:450-4.
6. Burtis CA, Ashwood ER. Fundamentos de Química Clínica. 4 ed. Guanabara Koogan (Rio de Janeiro); 1998.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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;329:977-86.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-61.
11. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000;160:1093-1100.
12. Gross JL, Bruno RM. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2000;14:226-71.
13. Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro SP. Early detection of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:442-51.
14. Piccirillo LJ, Gonçalves MF, Clemente EL, Gomes MB. Markers of inflammation in type 1 diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:253-60.
15. Gross JL, Silveiro SP, Canani LH, Friedman R, Leitão CB, De Azevedo MJ. Nefropatia diabética e doença cardíaca. *Arq Bras Endocrinol*. 2007;51:244-56.
16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-02.
17. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53:766-72.
18. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes*. 1992;41:736-41.

19. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *Brit Med J*. 2004;328:1105-08.
20. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1382-6.
21. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000;49:1399-408.
22. Tryggvason G, Indridason OS, Thorsson AV, Hreidarsson AB, Palsson R. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes: a nation-wide study in Iceland. *Diabetic Med*. 2005;22:182-7.
23. Svensson M, Sundkvist G, Arnqvist HJ, Björk E, Blohmé G, Bolinder J et al. Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*. 2003;26:2903-09.
24. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J*. 2000;321:405-12.
25. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Int Med*. 2000;247:349-58.
26. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:396-01.