



1,5 ANIDROGLUCITOL E GLICEMIA EM JEJUM EM GESTANTES COM E SEM DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

Thanise Pitelli de Nigro ¹
Susan Webber de Souza ²
Louryana Padilha Campos ³
Geraldo Picheth ⁴
Fabiane Gomes de Moraes Rego ⁵

INTRODUÇÃO

O Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica, de alta prevalência e, atualmente, atinge 463 milhões de pessoas de 20 a 79 anos. O controle glicêmico é parte essencial do tratamento por reduzir e prevenir as complicações associadas, portanto as medidas da hemoglobina glicada e da glicemia (em série) tem sido utilizados como parâmetros para avaliar o controle glicêmico em diabéticos (IDF, 2019).

O 1,5 anidroglucitol (1,5AG) tem sido proposto como um biomarcador adicional para monitorar o controle glicêmico. Quando a glicemia ultrapassa o limiar renal (~180 mg/dL), o 1,5AG e a glucose competem com transportadores tubulares (reabsorção tubular próxima) para a reabsorção e a maior concentração de glucose promove a excreção do 1,5AG, reduzindo sua concentração sérica, ou seja, o aumento da glicemia promove sua redução (DUNGAN, 2008).

O acompanhamento do processo patológico é parte essencial para evitar/minimizar o desenvolvimento e progressão das complicações, assim, a utilização de diferentes marcadores pode ser uma estratégia útil para maior atenção ao monitoramento da glicemia, do estilo de vida e do manejo da doença. O objetivo do estudo é avaliar o uso as concentrações séricas da glucose e do 1,5-AG em gestantes com diabetes gestacional na busca de biomarcadores. Gestantes (n=176) com Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) diagnosticadas segundo o critério da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD 2019-2020) e 176 gestantes sem-DMG (grupo controle) foram classificadas em três distintos períodos gestacionais (início, meio ou final).

Os resultados demonstraram que, independente do período gestacional, o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi estatisticamente maior nas gestantes com DMG e, o

¹ Doutoranda em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, tha_pitelli@hotmail.com;

² Doutoranda em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, su_webber@hotmail.com;

³ Doutoranda em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, louryana@gmail.com;

⁴ Professor orientador: Doutor, Universidade Federal do Paraná, geraldopicheth@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Doutor, Universidade Federal do Paraná, fgmrego@gmail.com.



mesmo aconteceu com a glicemia, no qual o grupo DMG apresentou concentração superior em comparação ao controle, nos três períodos gestacionais avaliados. Já, as concentrações médias do 1,5AG não foram diferentes ($P>0,05$) nos resultados do início da gestação ($P=0,51$). Porém, foram significativamente menores em gestantes com DMG em comparação com gestantes do grupo controle, quando estas estavam no meio ($P=0,003$) ou final da gestação ($P<0,001$).

Como o 1,5AG responde rapidamente às mudanças do perfil glicêmico, este pode ser utilizado como biomarcador para controle glicêmico no DMG. Portanto, o 1,5AG é uma biomarcador adicional, preciso e rápido que tem potencial para ser utilizado no DMG.

METODOLOGIA

A pesquisa foi conduzida no município de Curitiba/Paraná e o projeto de pesquisa conta com aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR sob o Registro CEP/SD: 927.052.10.05 e CAAE: 1924.0.000.091-10 e da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba (n.62/2010), para obtenção das amostras, que foi composta por 176 gestantes com DMG e 176 gestantes sem-DMG (grupo controle), divididas de acordo o período de gestação em início da gestação (até 21 semanas), meio da gestação (de 22 a 27 semanas) e final da gestação (a partir de 28 semanas).

As informações, idade gestacional, peso pré gestacional e altura foram obtidas no prontuário da gestante, o cálculo do IMC pré gestacional foi calculado ($\text{peso} / \text{altura}^2$). O sangue periférico foi coletado em tubos com gel separador (BD Vacutainer® SSTTM; Becton, Dickinson, Co.) e centrifugados (Hermle Z206A) por 10 minutos a 6.000 rotações por minuto (rpm) em período inferior a uma hora após a coleta. As determinações de glicose (Hexoquinase-UV) e 1,5-AG (método Enzimático Glycomark) foram realizadas em sistema automatizado Labmax 400 (Labtest Diagnóstica SA) com reagentes, calibradores e controles adequados.

Estatísticas descritivas, normalidade, e comparações (teste t-Student, bircional) das concentrações dos marcadores e variáveis contínuas foram analisadas com o programa MedCalc Statistical Software v.19.1. Uma probabilidade inferior a 5% ($P<0,05$) foi considerada significativa em todas as análises.

REFERENCIAL TEÓRICO



O DM é uma doença crônica caracterizada por concentrações elevadas de glicose sanguínea, resultado da incapacidade de produzir total ou suficientemente o hormônio insulina, quando este hormônio não é efetivo ou ambos (ADA 2020). A insulina é produzida no pâncreas e tem como função permitir o influxo da glicose da corrente sanguínea para as células para ser convertida em energia. Sua falta, ou a incapacidade das células de responder a ela, eleva as concentrações de glicose no sangue, condição caracterizada como hiperglicemia (IDF, 2019).

As principais formas de diabetes são, o tipo 1, ou auto imune, no qual sistema imunológico ataca as células beta produtoras de insulina do pâncreas; tipo 2, no qual o DM é resultado, inicialmente, da incapacidade das células do corpo de responder à insulina (resistência à insulina) e o DMG, é diagnosticado pela primeira vez durante a gravidez e pode ocorrer a qualquer momento durante este período. A estimativa é que o DMG acomete 15,8% das gestações do mundo, aumentando o risco para macrossomia, hipertensão, complicações no parto e aumento do risco para desenvolvimento do DM tipo 2, entre outras situações indesejadas que podem ser evitadas com o correto controle da doença (IDF, 2019).

A Sociedade Brasileira de Diabetes, juntamente com o Ministério da Saúde do Brasil e outros órgãos internacionais, definiram uma proposta conjunta para diagnóstico do DMG no país, sendo que na primeira consulta pré-natal, deve ser feita a solicitação da glicemia de jejum, para detectar o diabetes pré-existente. A hiperglicemia em jejum detectada em qualquer momento da gravidez será diagnosticado em DMG se for ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL, sendo o resultado confirmado com uma segunda dosagem da glicemia de jejum. A confirmação do DMG é realizada pela curva glicêmica com critérios de corte preconizados para jejum, 1-hora e 2-horas após ingestão de 75-g de glicose (SBD 2019-2020; VOLANSKI *et al.*, 2019).

Outros exames podem ser utilizados no acompanhamento do DM, como exames de glicemia pós-prandial, frutossamina, 1,5-AG e albumina glicada podem acrescentar informação à estimativa da glicemia ou à variabilidade glicêmica, ganhando força no que diz respeito ao monitoramento da doença e não no seu diagnóstico (DUNGAN, 2008).

O 1,5-AG, a forma 1-desoxi da glicose, um monossacarídeo de seis de carbonos não metabolizável, foi usado clinicamente no Japão por mais de uma década para monitorar o controle glicêmico de curto prazo, já que os níveis respondem rapidamente como resultado da inibição competitiva da glicose da reabsorção de 1,5-AG no túbulo renal. Quando os níveis de glicose aumentam, até mesmo temporariamente, ocorre perda urinária de 1,5-AG e os níveis circulantes caem, sendo um complemento para monitoramento contínuo da glicose plasmática, confirmando se o controle glicêmico está estável (DUNGAN, 2008).



Kim e Park (2013) afirmam que devido ao 1,5-AG refletir o estado glicêmico nas últimas 48 h a 2 semanas e sua avaliação sequencial pode ser útil para monitorar a adesão do paciente e a resposta farmacêutica. Segundo Buse *et al.* (2003), ainda, o 1,5-AG tem sido defendido para monitoramento do DM como um marcador glicêmico suplementar.

Nowak *et al.* (2013) verificaram o nível diminuído de 1,5 AG no terceiro trimestre da gestação é um preditor muito valioso de macrosomia e afirmam que a melhor forma de se prevenir as complicações perinatais é evitar hiperglicemias durante a gestação, a utilização de diferentes marcadores para monitoramento da doença torna-se uma ferramenta essencial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados são apresentados em média e desvio padrão da média, conforme a classificação de início, meio e fim da gestação. A classificação do início da gestação compreendeu até 21 semanas de gestação (n=16), sendo que a idade gestacional foi de $18,13 \pm 2,7$ semanas para DMG e $19,31 \pm 2,1$ semanas para o grupo controle. O IMC do grupo DMG foi de $31,6 \pm 6,2$ kg/m² e o controle $27,2 \pm 5,0$ kg/m², apresentando diferença mínima significativa (p=0,035). A glicemia do grupo DMG foi de $80,7 \pm 17,8$ mg/dL e controle $65,2 \pm 11,1$ mg/dL, valores significativamente diferentes (p=0,006). No que se refere à dosagem do 1,5 AG resultou em um valor de $18,1 \pm 8,1$ µg/mL para o grupo DMG e $19,9 \pm 7,3$ µg/mL para o grupo controle, valores estatisticamente semelhantes (p=0,514).

Para a classificação meio da gestação, que correspondeu o período entre 22 e 27 semanas de gestação (n=122), foi composto por uma idade gestacional média de $24,9 \pm 1,4$ semanas para DMG e $25,1 \pm 1,5$ semanas para as gestantes do grupo controle, com valores de IMC de $31,5 \pm 5,0$ kg/m² no grupo DMG e $27,1 \pm 5,2$ kg/m² no grupo controle, estatisticamente diferentes (p<0,001). A glicemia do grupo DMG foi de $77,9 \pm 17,0$ mg/dL e controle $65,8 \pm 10,0$ mg/dL, valores significativamente diferentes (p<0,001). Quanto aos resultados do 1,5 AG, os valores obtidos foram de $17,9 \pm 8,0$ µg/mL para o grupo DMG e $20,8 \pm 7,0$ µg/mL para o grupo controle, resultando em diferença estatística (p=0,003).

Por fim, quando enquadradas no final da gestação, ou seja, a partir da 28ª semana de gestação (n=38), resultou em idade gestacional média de $30,2 \pm 2,8$ semanas para DMG e $30,5 \pm 2,3$ semanas do grupo controle. Os resultados do IMC demonstram diferença estatística (p=0,005) com valores de $31,6 \pm 5,1$ kg/m² no grupo DMG e $28,3 \pm 4,7$ kg/m² no grupo controle. A diferença estatística também foi apresentada na glicemia (p=0,002), entre o grupo DMG com



resultado de $78,0 \pm 21,0$ mg/dL e controle $64,68 \pm 13,5$ mg/dL. Por fim, os resultados da dosagem do 1,5 AG resultou em $18,37 \pm 7,0$ μ g/mL para o grupo DMG e $22,5 \pm 7,6$ μ g/mL para o grupo controle, significativamente diferentes ($p < 0,001$).

Em todas as idades gestacionais, observou-se diferença estatística no IMC pré gestacional, sendo que as médias obtidas podem ser classificada como obesidade ($\text{IMC} > 30,0$ kg/m^2). Mulheres com diagnóstico de DMG são mais propensas a desenvolver DM tipo 2 no futuro e o IMC acima da eutrofia é considerado, também, um fator de risco para tal (KIM; NEWTON; KNOPP, 2002), reforçando a importancia do controle glicemico para evitar complicações do DM durante a gestação e, ainda, o desenvolvimento do DM tipo 2.

O resultado da glicemia foi significativamente maior no grupo DMG quando comparado ao grupo controle, independente do período gestacional, sendo que as concentrações médias de 1,5 AG foram significativamente mais baixos no DMG no meio e periodo final da gestação. Resultado que pode ser explicado pela competição com a glicose por sua reabsorção nos túbulos renais, a glicosúria levará à redução do nível sérico de 1,5 AG (YAMANOUCHI *et al.*, 1990). Valores de 1,5 AG menores em gestantes com DM, sendo inversamente proporcional aos valores de glicemia sérica também foram encontrados por Pramodkumar *et al.* (2019).

Nowak *et al.* (2013), demonstraram em seu estudo que a utilização do 1,5-AG apresentou bom desempenho como ferramenta para monitorar o perfil de glicose em DMG, sendo que seu nível diminuído no terceiro trimestre é um preditor muito valioso de macrossomia. Além disso, 1,5-AG fornece uma visão sobre o controle glicêmico de curto prazo, melhorando a avaliação da necessidade de modificações no tratamento da doença.

Considerando que o DMG causa várias complicações na mãe e no feto, e a incidência dessas complicações pode ser reduzida com o tratamento (GUARIGUATA; LINNENKAMP; BEAGLEY, 2013), o 1,5 AG, apesar de não ser um fator para diagnóstico, possui importante utilidade como um marcador da variabilidade glicêmica de curto prazo para a avaliação e prevenção de complicações do DMG (MA *et al.*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos demonstram uma relação inversamente proporcional entre a glicemia sérica e as concentrações de 1,5 AG em gestantes com DMG. As concentrações de 1,5 AG foram significativamente menores em gestantes com DMG quando comparadas a gestantes controle nos períodos que incluem o meio e final da gestação. O 1,5 AG pode ser incorporado



como um biomarcador útil para avaliação do controle glicêmico de curto prazo, contribuindo na orientação ao tratamento e minimizando complicações associadas ao DMG.

Palavras-chave: Marcadores glicêmicos; biomarcadores; controle glicêmico; gestação; complicações diabéticas.

REFERÊNCIAS

ADA. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, n. 43, s. 1, S193-S202, jan, 2020.

BUSE, J. B; *et al.* Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glyceemic marker. **Diabetes Technol Ther**, v. 5, p. 355–363, 2003.

DUNGAN, K. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as amarker of short-term glyceemic control and glyceemic excursions. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 8, p. 9-19, 2008.

GUARIGUATA, L; LINNENKAMP, U; BEAGLEY, J. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 103, p. 176–185, 2013.

IDF. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 9rd ed., Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.

KIM, W. J; PARK, C. Y. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus. **Endocrine**, v. 43, p. 33–40, 2013.

KIM, C; NEWTON, K. M; KNOPP, R. H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. **Diabetes Care**, 25, p. 1862-1868, 2002.

MA, C; *et al.* Excretion rates of 1,5-anhydro-D-glucitol, uric acid and microalbuminuria as glyceemic control indexes in patients with type 2 diabetes. **Sci Rep**, v. 7, n. 44291, 2017.

NOWAK, N; *et al.* 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 56, p. 709–713, 2013.

PRAMODKUMAR, T. A; *et al.* 1,5 Anhydroglucitol in gestational diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 33, n. 3, p. 231-235, mar, 2019.

SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 400p. 3.ed. Itapevi – SP: A. Araújo Silva Farmacêutica. 2019-2020.

YAMANOUCHI, T; *et al.* Mechanism for acute reduction of 1,5-anhydroglucitol in rats treated with diabetogenic agents. **Am J Physiol**, v. 258, p. 423-427, 1990.

VOLANSKI, W; *et al.* d-GDM: A mobile diagnostic decision support system for gestational diabetes. **Arch. Endocrinol. Metab.**, v. 63, n.5, São Paulo, set-out, 2019.