

Relação entre Hemoglobina Glicada (HbA1c) e dilatação no Flow-Mediated-Dilatation (FMD) de artéria braquial.

Palavras-Chave: HbA1c, Flow-mediated-Dilatation, Diabetes, Endotélio.

Autores:

Marcus Vinícius de Lima [FCM Unicamp]

Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito (orientador) [Depto. de Clínica Médica – FCM Unicamp]

INTRODUÇÃO:

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica degenerativa marcada por um estado hiperglicêmico, resistência à insulina e deficiência relativa da secreção de insulina que por um amplo espectro de mecanismos contribuem para o aumento da morbi-mortalidade da população em geral (1). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a DM2 acomete cerca de 422 milhões de pessoa, sendo que se estima um crescimento de sua prevalência ao longo dos anos (2).

Um dos mecanismos centrais nos danos teciduais provocados pela DM2 é o aumento da concentração plasmática de glicose. A hiperglicemia pode danificar células e alterar vias de sinalização por um conjunto de mecanismos, em especial a glicação de proteínas e a produção de espécies reativas de oxigênio, gerando produtos avançados de glicação e danos em lípidos, proteínas e ácidos nucleicos (1). A glicemia varia continuamente conforma o dispêndio e consumo tornando sua medida ocasional um desafio à interpretação. Para contornar esse desafio, medimos a taxa de glicação que pode ser avaliada na albumina ou na hemoglobina (HbA1c). A HbA1c é um produto da glicação não enzimática de uma cadeia de aminoácidos da hemoglobina. Sabe-se que a vida útil de uma hemácia é por volta de 120 dias, sendo assim, a porcentagem de hemoglobina que foi glicada representa uma média de longo prazo da exposição do leito arterial à concentração de glicose sanguínea. Na prática clínica, esse exame é utilizado para diagnóstico e acompanhamento de pacientes diabéticos, sendo um ótimo marcador de controle da doença, auxiliando no processo de ajuste medicamentoso e condução clínica. (1,2)

Uma das células particularmente sensíveis ao aumento da glicemia é a célula endotelial que por estar em contato direto com o sangue se expõe mais intensamente e prematuramente ao excesso de glicose. O óxido nítrico (NO) é um dos mais importantes produtos das células endoteliais e é produzido pela endotelial NO sintetase (eNOS). O NO liberado pela célula endotelial ativa a guanilato ciclase e produz GMPc no interior das células musculares lisas ou cardíacas, promovendo seu relaxamento. Adicionalmente, o NO inibe a agregação plaquetária, a proliferação da camada celular lisa do vaso e a expressão de moléculas de adesão como a VCAM e ICAM que atuam atraindo monócitos e gerando atividade inflamatória no espaço intimal (3).

O mais potente estímulo à produção de NO é a isquemia. A isquemia estimula a ativação da eNOS e a consequente produção de NO que gera dilatação primordialmente microvascular mas também macrovascular. Com o final da isquemia, o fluxo arterial se eleva em razão da dilatação microvascular e produz no endotélio um estresse de cisalhamento que gera abertura de canais iônicos de potássio e cálcio que promovem uma hiperpolarização, gerando um influxo de Ca⁺⁺ com consequente mais ativação de eNOS (3,4). Dessa forma, uma das ferramentas possíveis para verificar a função endotelial NO dependente é o Flow Mediated Dilatation (FMD), que através da medida da variação do diâmetro arterial 1 minuto após a isquemia estima a vasodilatação endotélio dependente (4,5).

Além disso, a FMD da artéria braquial é um exame atrativo clinicamente por não ser invasivo. Para realizar o exame, é realizado uma constrição à jusante, nas artérias ulnar e radial, por meio de um manguito insuflado à 250 mmHg. Quando se libera a pressão, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo que gera um aumento do estresse de cisalhamento e uma vasodilatação arterial (4). Uma meta-análise feita em 2011 sugeriu uma redução de 13% (95% CI:9-17%) de risco cardiovascular com a melhora de 1% da dilatação na FMD, muito disso devido à correlação direta entre a FMD e a aterogênese. Um endotélio disfuncional tem maior permeabilidade à penetração de lipoproteínas ricas em colesterol e por ter também maior atividade inflamatória gera a retenção destas lipoproteínas e formação de ateromas. (5)

Pouco se sabe sobre a associação entre a HbA1c e a FMD. Hipoteticamente, pacientes com DM2 e HbA1c mais baixa pode ter menos lesão endotelial e desta forma maior FMD. Se o for, a FMD pode representar um marcador da lesão tecidual provocada pela hiperglicemia crônica. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo investigar se a HbA1c se relaciona com a FMD.

METODOLOGIA:

O estudo foi realizado em corte transversal com pacientes que fazem acompanhamento na coorte prospectiva *Brazilian Diabetes Study* (BDS) aprovada pelo Comitê de ética da Unicamp sob CAAE - 89525518.8.1001.5404, coordenada pelo Professor Doutor Andrei Carvalho Sposito e que reúne pacientes portadores de DM2.

Os critérios de inclusão para o BDS são:

- (i) Diagnóstico de DM2;
- (ii) Idade entre 40 e 70 anos;
- (iii) Ausência de incompetência cognitiva que impossibilite a resposta verbal aos questionários médicos e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

São critérios de exclusão do BDS:

- (i) DM tipo 1;
- (ii) <40 ou >70 anos;
- (iii) Incompetência cognitiva que impossibilite a resposta verbal aos questionários médicos e termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);

Para compor o estudo, foi avaliado 267 pacientes consecutivos com os seguintes parâmetros coletados entre os anos de 2016 e 2020: FMD, HbA1c, nível de colesterol não HDL, pressão arterial, idade, sexo e tempo de diabetes. As coletas de sangue foram realizadas por enfermeiros e bioquímicos e analisadas pelo laboratório Fleury (7). A Pressão arterial sistólica foi obtida após 3 minutos de repouso e por meio de duas medidas tomadas com um intervalo de 60 segundos entre elas utilizando dispositivo Omron HEM-705CP (Omron Healthcare, Japão). A média das duas aferições foi considerada como sendo a pressão arterial de consultório. As aferições foram realizadas de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. (8)

O exame de FMD foi realizado por médicos treinados e com vasta experiência em ultrassonografia. Para tal, foi utilizada sala específica com controle térmico e equipamento ultrassonográfico da marca Philips, modelo IE 33 e transdutor linear de 3–9 MHz, seguindo parâmetros de guidelines publicados anteriormente. (4) Os exames foram gravados em formato de vídeo AVI ou MP4 e armazenados em um computador que era acessado remotamente durante a pandemia. As análises foram feitas através de software FMD view, software desenvolvido pelo laboratório de biologia vascular e aterosclerose (Aterolab). Esse software detecta automaticamente as bordas da parede arterial com cerca de 6 medidas por segundo. O exame inteiro é gravado numa duração de cerca de 12 minutos considerando os períodos basal (2 minutos), isquemia (5 minutos), hiperemia (45 segundos), dilatação (4:15 minutos). Para analisar, cada vídeo demanda em média 40 a 60 minutos. Após o levantamento dos dados foi elaborada uma planilha, sendo que todos os testes foram realizados utilizando o programa SPSS versão 26 (IBM, Armonk, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A amostra consta com 267 pacientes. Foram realizados testes de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov* para verificar a normalidade das distribuições das variáveis. Todas as variáveis apresentaram distribuição não paramétricas e, portanto, foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). Na TABELA 1 está feita a caracterização da amostragem.

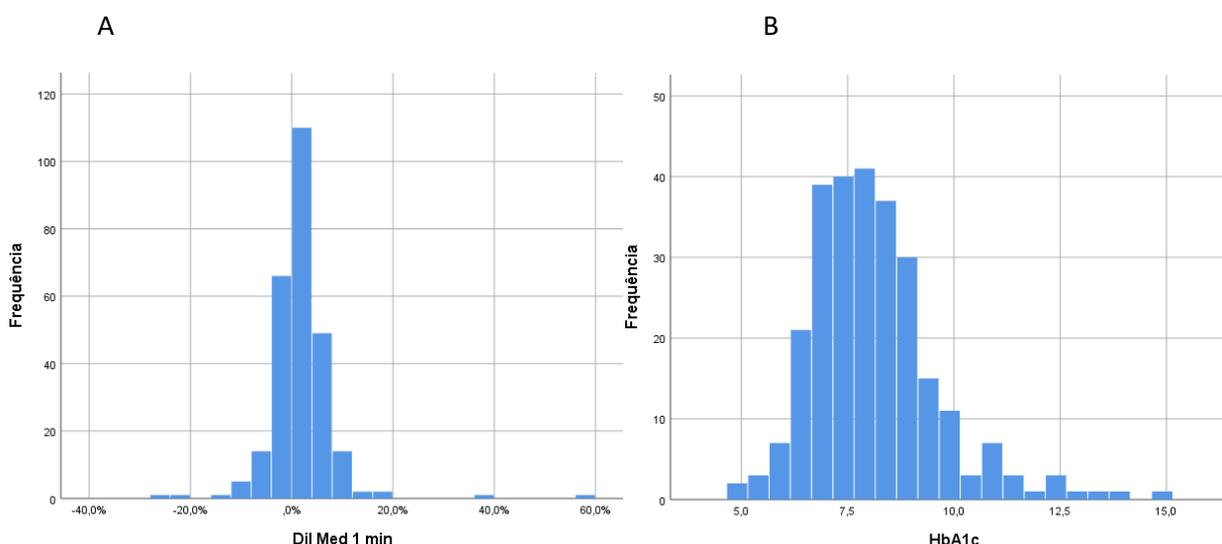
Tabela 1 – Caracterização da Amostra

Variável	Mediana (IIQ)
Idade, anos	59 (11)
N	267
Sexo masculino, n (%)	187 (70%)
Tempo de diabetes, anos	9 (10)
PAS, mmHg	137 (22)
Colesterol não HDL mg/dL	115 (44)
HbA1c, %	7,9 (1,8)
FMD, %	1,5 (4,9)

A mediana de FMD foi de 1,5% (4,9), o que indica que a amostragem apresenta uma baixa dilatação se comparada a indivíduos não diabéticos, nos quais os valores da FMD giram em torno de 10% (9). Além disso, 93 pacientes (34,8% da amostra) apresentaram dilatações negativas, ou seja, após o período de hiperemia houve uma constrição arterial ao invés de dilatação, sendo isso um efeito paradoxal. Essa pequena mediana da dilatação junto do grande número de pacientes com resposta paradoxal no exame demonstrou que a amostra estudada é composta de indivíduos que já apresentavam uma lesão vascular avançada ao entrarem para o BDS.

Já em relação à HbA1c, a mediana foi de 7,9 (1,8), representando um valor alto e indicando o descontrole glicêmico dos pacientes analisados. Foi observado que somente 62 pacientes, que representa 22,7% da amostra, possuíam HbA1c na meta terapêutica, menor de 7%. Assim, podemos afirmar que mais de 77,3% dos pacientes que ingressaram no BDS apresentavam um mal controle glicêmico. Para demonstrar a distribuição das duas principais variáveis do estudo foram elaborados histogramas, representado na Imagem 1.

Imagem 1 – Histograma Dilatação Média FMD (A) e Hemoglobina Glicada (B).



Para as análises de correlação entre HbA1c e Dilatação FMD foi aplicado teste de *Spearman*. Ao se analisar a amostra observou-se um valor de significância (p) igual a 0,84 e coeficiente de correlação (R) igual a -0,12. Dessa forma, não foi observado correlação entre HbA1c e Dilatação FMD. Posteriormente, para verificar se havia correlação em valores de HbA1c mais baixos, intermediários e mais altos, foi feita uma divisão da amostra em três grupos tendo por base a hemoglobina glicada. O primeiro grupo foi composto por pacientes com HbA1c menores que 7,3% (P<33%), e observou-se um N de 91 pacientes com p=0,15 e R=0,15 para a correlação com FMD. O segundo percentil com valores de HbA1c entre 7,3% e 8,4% (33%<P<66%), no qual foi visto um N de 86 pacientes, p=0,78 e R=0,47. Já no terceiro percentil, com valores de HbA1c maiores de 8,4% (P>66%), o N foi de 90, p=0,21 e R=0,13. Assim, mesmo quando divididos em tercies, ainda não se observou correlação entre Hb1Ac e Dilatação FMD. As correlações acima citadas foram expostas na Tabela 2.

Relação entre HbA1c e Dilatação FMD para toda amostra e para as divisões em tercies.

	N	HbA1c	Dilatação FMD	p	R
Toda Amostra	267	7,9 (1,8)	1,5 (4,9)	0,84	-0,12
P <33%	91	6,9 (0,7)	1,5 (5,4)	0,15	0,15
P 33-66%	86	7,9 (0,5)	1,9 (4,7)	0,78	0,47
P >66%	90	9,1 (1,3)	1,1 (4,5)	0,21	0,13

*Os resultados foram expressos em mediana (IIQ)

Foi feita também regressão logística binária, usando a Dilatação FMD como variável dependente e HbA1c como independente. Para isso, as dilatações maiores que zero foram categorizadas como positivas e as menores como negativas. Já a HbA1c foi dividida em dois grupos, os que estavam na meta glicêmicas de tratamento, o que corresponde a HbA1c < 7%, e os que não estavam na meta, HbA1c > 7%. Nessa análise foi verificado um p=0,66. Assim, pacientes que se apresentavam dentro do alvo de controle glicêmico não demonstraram melhores resultados na FMD.

CONCLUSÃO:

Na amostra colhida foi verificado que em pacientes com diabetes tipo 2 não houve correlação significativa entre FMD de artéria braquial e o valor da hemoglobina glicada nos testes de *Spearman*, mesmo quando a amostragem foi dividida em tercies de hemoglobina glicada. Também não houve correlação quando feito regressão logística binária.

Foi verificado que 77,3% dos pacientes estavam fora da meta terapêutica de controle glicêmico e 34,8% apresentaram resposta paradoxal de dilatação na FMD, vasoconstringindo. Tendo em vista que a amostragem foi extraída de uma coorte cuja a inclusão do paciente se dava por livre procura, os dados coletados são um reflexo epidemiológico da assistência ambulatorial ao paciente diabético em nossa região, que ainda se mantém muito aquém dos valores desejáveis. Dessa forma, essa caracterização demonstra uma amostragem de diabéticos com doença arterial avançada, sendo que a falta de correlação entre as variáveis principais deve ser interpretada de maneira restrita a esse perfil. Sendo assim, pode-se afirmar ainda que não é possível descartar a associação entre FMD e HbA1c em pacientes com doença mais branda e inicial.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin Iii JR, Aguilar RB, et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645-55.
- 2- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
- 3- Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(6):472-82
- 4- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65
- 5- Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension.* 2011;57(3):363-9.
- 6- Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med.* 1984;310(6):341-6.
- 7- Laboratorial SBdPCM. Recomendações da sociedade brasileira de patologia clínica / Medicina laboratorial (SBPC/ML): Coleta e preparo da amostra biológica. Editora Manole Ltda2014. 487 p.
- 8- Malachias MV. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):0.
- 9- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis. *Lancet* 340: 1111-1115