

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**Anemia e Diabetes: possíveis implicações na interpretação do
controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina
glicada (HbA1c)**

Dissertação de Mestrado

Juliana Frezza Silva

Porto Alegre, Abril de 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**Anemia e Diabetes: possíveis implicações na interpretação do
controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina
glicada (HbA1c)**

Dissertação de Mestrado

Juliana Frezza Silva

Orientadora: Prof^a Dr^a Joiza Lins Camargo

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Endocrinologia da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, Abril de 2009.

O formato da dissertação segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, sendo apresentada na forma de um artigo de revisão sobre o tema, seguido de artigo original contendo os resultados finais.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....5

Capítulo 1: Artigo de Revisão

Anemia e Diabetes: possíveis implicações na interpretação do controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c).....6

Capítulo 2: Artigo Original

Prevalência de anemia em uma amostra de pacientes com Diabetes Melito Tipo 2 e associações com parâmetros laboratoriais.....26

Capítulo 3: Artigo Original

Efeito da Anemia por Deficiência de Ferro nos Níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) em Pacientes Não-diabéticos.....42

AGRADECIMENTOS

Terei sempre um sentimento de gratidão por todas as pessoas que me apoiaram em cada momento de aprendizagem e superação por que passei. Todas fizeram e sempre farão parte da minha história. Tais pessoas me fizeram acreditar em mim quando eu mesma achava isso difícil.

Agradeço a Deus que sempre esteve presente no meu caminho colocando as pessoas certas das quais eu precisei nessa trajetória. Dentre estas, destaco de uma maneira muito especial a minha Orientadora, Professora Doutora Joíza Lins Camargo que pôs em mim sabedoria, alento e imaginação quando eu não percebia a realidade. Nas horas difíceis, ela me mostrou um outro lado a considerar, o que sempre resultava em êxito. Aprendi com ela que são os pequenos acontecimentos que nos fazem crescer como bons pesquisadores. Agradecida por ter sido gentil e presente quando eu necessitava e por ter percebido em mim o desejo de aperfeiçoamento.

Obrigada aos bioquímicos e auxiliares do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que sempre se dispuseram, com muita atenção, a me auxiliar na pesquisa, o que facilitou imensamente a conclusão deste trabalho.

Igualmente agradeço à acadêmica Amanda Lucas da Costa por sua amizade, dedicação e tempo dispensado na execução das tarefas que lhe cabiam, bem como ao Doutor Flavo Fernandes e a Bioquímica Mariela Granero Farias pelos esclarecimentos necessários.

Agradeço ainda aos meus pais, Cármen Maria Frezza Silva e Generi Reis da Silva, pelas vezes que me disseram o que realmente eu precisava ouvir, em vez do que eu queria que fosse dito. O meu muito obrigada pela imensa paciência e pelo constante incentivo. À minha irmã, Cassiane Frezza Silva grata pelas tantas vezes que me prestou um precioso auxílio.

Concluo o Mestrado com a certeza de que o aprendizado nunca termina. Ser um pesquisador é aprender a pensar e a jamais desistir de um objetivo.

Anemia e Diabetes: possíveis implicações na interpretação do controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c)

Anaemia and Diabetes: possible implications in the interpretation of glycemic control assessed by glycated hemoglobin (HbA1c) levels

Juliana Frezza Silva ¹
Amanda Lucas da Costa ²
Jorge Luiz Gross ³
Joíza Lins Camargo ^{4*}

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Professor Titular da Faculdade de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

⁴ Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Chefe da Unidade de Bioquímica e Imunoensaios do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

* Autor para Correspondência: Serviço de Patologia Clínica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcellos, 2350; 2^o andar
Porto Alegre – RS
CEP 90035-903
email: jcamargo@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Anemia é cada vez mais reconhecida em pacientes com diabetes melito (DM). O dano renal é o mais importante determinante dos níveis de hemoglobina (Hb) nestes pacientes, pois resulta na diminuição da síntese de eritropoetina (Epo) sérica. A redução de Epo disponível, em paralelo com a situação inflamatória gerada pela doença renal que interfere na absorção intestinal de ferro e na mobilização dos estoques, leva à anemia na nefropatia diabética (ND). Entretanto, a triagem de anemia em pacientes diabéticos não deve ser limitada àqueles pacientes com ND, pois existe uma grande parcela de pacientes com DM com aparente função renal normal que apresentam anemia. Dependendo da metodologia laboratorial utilizada, muitos fatores podem afetar ou interferir nos resultados de hemoglobina glicada (HbA1c). A anemia parece ser um destes fatores, podendo levar a interpretações equivocadas do controle glicêmico. O objetivo deste trabalho é revisar os principais aspectos relacionados à anemia em pacientes diabéticos e sua relação com os níveis de HbA1c, na presença ou não de ND.

Descritores: anemia, diabetes melito (DM), hemoglobina glicada (HbA1c)

ABSTRACT

Anaemia is a common finding in patients with diabetes mellitus (DM). The renal damage is the most important determinant of hemoglobin (Hb) levels in these patients, due to reduction of the synthesis of erythropoietin (Epo). The decrease of available Epo, in parallel with the inflammatory situation produced by the renal disease, which interferes in the intestinal absorption of iron and in the mobilization of its stores, leads to anaemia in diabetic nephropathy (ND). However, the screening of anaemia in diabetic patients must not be limited to those patients with ND, since there is a great portion of patients with DM with apparent normal renal function who presents anaemia. Depending on laboratorial methodology, many factors can affect or interfere in the glycated hemoglobin (HbA1c) results. Anaemia may be one of these factors and may result in misinterpretations of the glycemic control when assessed by HbA1c. The aim of this work is to revise the main aspects of anaemia in diabetic patients and its relationship with HbA1c levels, in the presence or not of ND.

INTRODUÇÃO

Anemia é cada vez mais reconhecida em pacientes com diabetes mellitus (DM) (1). Apesar disso, recomendações atuais da Associação Americana de Diabetes (ADA), para cuidados padrões com estes pacientes, não recomenda investigação da presença de anemia para esta população em geral (2). Até recentemente, a anemia no DM era largamente desconhecida por médicos e pacientes (3), causando diminuição na qualidade de vida por provocar incapacidade física e mental (4, 5).

Aproximadamente 40% dos pacientes diabéticos são acometidos por nefropatia (6). A redução da função renal é o mais importante determinante dos níveis de hemoglobina (Hb) nestes pacientes (3). A diminuição na produção de eritrócitos na nefropatia diabética (ND) deve-se, essencialmente, à baixa concentração de eritropoetina (Epo) sérica, resultante da escassa síntese deste fator de crescimento pelo rim danificado (7). Isso, em paralelo com a situação inflamatória gerada pela doença renal, a qual interfere na absorção intestinal de ferro e na mobilização dos estoques, leva a anemia na ND (8). Em pacientes diabéticos com doença renal, a dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c) pode não ser confiável por causa da presença de anemia (9).

A anemia é uma complicação comum na ND (10, 11), sendo freqüentemente mais severa e mais precoce do que em indivíduos com doenças renais crônicas por outras causas (12). Portanto, a necessidade de triagem de anemia nestes pacientes deve ser considerada.

O objetivo do presente trabalho é revisar os principais aspectos relacionados à anemia em pacientes diabéticos e sua relação com os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) na presença ou não de ND.

PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM PACIENTES DIABÉTICOS

No DM, a prevalência de anemia não reconhecida pode ser significativamente mais alta do que na população em geral (3).

Cawood e col. (1) encontraram uma prevalência de 13% de anemia em pacientes diabéticos com relativa preservação da função renal, usando critérios da Organização Mundial de Saúde (13) (Hb <13 g/dL - se homem - ou <12g/dL - se mulher), sendo de 11%, nos homens e de 16%, nas mulheres. Esses mesmos pesquisadores, usando os critérios “Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)” (14) (Hb <12 g/dL - se homem - ou <11g/dL - se mulher), encontraram uma prevalência de

4% de anemia em pacientes diabéticos, sendo de 3%, nos homens e de 6%, nas mulheres.

Thomas e col. (15) mostraram que quando a função renal declina, a prevalência de anemia aumenta exponencialmente nos pacientes diabéticos. Entretanto, o efeito da falência renal não está limitado a pacientes com níveis elevados de creatinina no soro (15). Mesmo em pacientes com níveis de creatinina sérica normal, a taxa de filtração glomerular (TFG) (determinada pela fórmula de Cockcroft-Gault) foi associada com a prevalência de anemia ($P < 0,01$) (15).

Níveis reduzidos de Hb, mesmo que em pequeno grau, identificam pacientes com aumentado risco de hospitalização e mortalidade (16, 17). Devido a isso, e a recentes estimativas que projetaram um aumento de 171 milhões de pessoas no mundo com DM em 2000, para 366 milhões em 2030 (18), a necessidade de triagem da anemia em pacientes diabéticos é justificada.

MEIA VIDA ERITRÓIDE NO DM

É importante reconhecer que a meia-vida eritróide é anormal em pacientes diabéticos (7). Isto é devido à severidade da patologia que tem um impacto na viabilidade eritróide, tais como aumento do estresse osmótico (7). O aumento do estresse osmótico é consequência do acúmulo de sorbitol (como resultado da ativação da rota polioli) e diminuição da atividade Na^+/k^+ -ATPase (19). O resultado anormal da composição lipídica interfere com o controle do volume eritróide e reduz a fluidez da membrana, aumentando, portanto, o risco de seqüestro de eritrócitos na microcirculação do sistema reticuloendotelial (7). Além disso, substâncias retidas no plasma urêmico de pacientes com nefropatia provocam o encurtamento da sobrevida eritróide (20), contribuindo para a patogênese da anemia.

HEMOGLOBINA GLICADA E ANEMIA

A hemácia é livremente permeável à molécula de glicose, sendo que a Hb fica praticamente exposta às mesmas concentrações da glicose plasmática. A hemoglobina glicada (HbA1c) acumula-se dentro das hemácias, apresentando, desta forma, uma meia-vida dependente da delas. Sendo assim, os níveis de HbA1c refletem, mais especificamente, o controle glicêmico dos 3 a 4 meses que precederam à dosagem (21).

Dependendo da metodologia utilizada, muitos fatores podem afetar ou interferir nos resultados de HbA1c (Tabela 1). Os fatores mais conhecidos são: a fração lábil, a conservação da amostra, a temperatura de análise (22) e a hemoglobina carbamylada,

resultado da ligação da uréia à Hb, que ocorre em pacientes em estado de uremia (23). Algumas doenças e estados patológicos, como anemias, hemoglobinopatias e dislipidemias, podem alterar significativamente os resultados, sendo que o papel da anemia nos níveis de HbA1c tem sido pouco estudado (24-26).

Nakao e col. (27) estudaram a influência do tratamento com Epo humana recombinante (rHuEpo) nos níveis de HbA1c em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), e concluíram que o tratamento influencia significativamente seus níveis. Como a Epo estimula a produção de eritrócitos, tanto a proporção entre eritrócitos jovens e maduros, quanto o número total de eritrócitos no sangue periférico podem alterar-se de acordo com as doses de rHuEpo durante tratamento. Neste estudo, os pacientes que aumentaram o hematócrito devido ao tratamento com rHuEpo mostraram uma significativa diminuição dos níveis de HbA1c, ao contrário dos pacientes que pararam o tratamento. Permanece ainda não muito claro quanto o tratamento com rHuEpo influencia nos níveis de HbA1c, mas uma correção no valor de HbA1c parece ser necessária. Futuros estudos ainda são necessários para elucidar o provável aumento dos níveis de HbA1c na anemia por deficiência de Epo.

Coban e col. (28) sugerem que a anemia por deficiência de ferro está associada com concentrações mais altas de HbA1c. Em adição, a terapia de restabelecimento do ferro leva a uma diminuição da HbA1c. Similarmente, Brooks e col. (29) mostraram concentrações mais altas de HbA1c em adultos não diabéticos com deficiência de ferro, as quais diminuíram para valores normais depois do restabelecimento do ferro. Hansen e col. (30) mostraram concentrações normais de HbA1c na deficiência de ferro, as quais diminuíram para níveis subnormais depois da suplementação com ferro. Em contraste, Van Heyningen and Dalton (31) não relataram alterações nas concentrações de HbA1c em pacientes não diabéticos com anemia por deficiência de ferro, antes e depois da terapia com ferro. Eles propuseram que as diferenças encontradas nas concentrações de HbA1c, antes e depois da suplementação com ferro, eram devidas às diferenças nos métodos laboratoriais usados para dosagem da HbA1c. No entanto, Raí e col. (32) investigaram diferentes métodos e não detectaram discrepâncias nos resultados de HbA1c obtidos por métodos colorimétricos, de cromatografia de troca iônica e de cromatografia de afinidade. A causa do provável aumento da HbA1c na anemia por deficiência de ferro permanece evasiva. El-Agouza e col. (33) explicaram as variações nos valores em termos de mecanismo de produção de HbA1c. Os níveis de HbA1c refletem o balanço da relação entre a concentração de HbA e de glicose sérica. HbA1c é medida como uma porcentagem da HbA total. Então, se a glicose sérica é aceita como

constante, a diminuição da concentração de Hb poderá levar a um aumento da fração glicada. Tarim e col. (34) investigaram que a incidência de eritrócitos jovens na circulação depois da terapia com ferro poderia levar à diluição e diminuição da concentração de HbA1c pela HbA1c previamente formada. Eritrócitos jovens contêm níveis mais baixos de hemoglobina glicada do que eritrócitos maduros (30). Estudos adicionais ainda são necessários para elucidar a possível existência de uma associação entre a anemia por deficiência de ferro e os níveis de HbA1c.

FUNÇÃO RENAL E ANEMIA NO DM

A associação entre declínio da função renal e anemia já é reconhecida (14). Em indivíduos brasileiros com DM tipo 2, observou-se uma incidência cumulativa para ND, em dez anos, de 31% (35). No Rio Grande do Sul, no ano de 1996, 26% dos pacientes admitidos em programas de diálise tinham DM (36). Em países com estilo de vida ocidental, o DM é a causa mais comum de doença renal em estágio final e, portanto, a causa mais comum da anemia renal (37). Dada a alta prevalência de doença renal no DM e o impacto da anemia em vários desfechos ao longo da vida, é importante relacionar a anemia com a função renal (14).

Na ND, a anemia é componente chave (4, 38). Estudos mostram que anemia é mais freqüente entre pacientes diabéticos com nefropatia, do que entre pacientes não diabéticos com comparável falha renal, causada por outros fatores (7, 14, 37, 39, 40). Astor *et al.* (14) usaram dados do NHANES III para mostrar a associação entre função renal (avaliada pela fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease Study* – MDRD) e níveis de Hb em adultos com leve disfunção renal. Os resultados mostraram que participantes com uma estimativa da TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m² são mais suscetíveis a ter anemia, e que a prevalência e severidade da anemia aumenta com o declínio da função renal. A prevalência de anemia foi 1,8% entre aqueles com TFG estimada em 90 mL/min/1,73m² ou mais alta, comparada com 5,2% naqueles com TFG estimada entre 30 a 59 mL/min/1,73m², e de 44% entre aqueles com TFG estimada entre 15 a 29 mL/min/1,73m².

Estudo com 312 pacientes com DM tipo 1 e 2125 pacientes com DM tipo 2, em três centros ambulatoriais da Austrália, mostrou que albuminúria e falha renal eram fortes preditores independentes de anemia nestes grupos de pacientes, respectivamente, ao passo que idade, duração do DM e índice de massa corporal não tinham relação com o número de eritrócitos (15). Isto mais uma vez sugere que a predominante causa de anemia em pacientes diabéticos pode ser de origem renal.

Ishimura e col. (41) compararam 19 pacientes com DM tipo 2 com 21 pacientes controles não diabéticos, pareados por sexo, idade e creatinina sérica. Neste estudo, os níveis de Epo eram comparáveis entre os grupos, mas a concentração de Hb foi significativamente mais baixa em pacientes diabéticos, e, por análise multivariada, DM revelou-se um fator de risco independente. Em contraste, resultados do Predialysis Survey of Anaemia Management (PRESAM) (42) não mostrou diferença entre concentrações de Hb de pacientes com e sem DM.

Bosman e col. (39) compararam 27 pacientes diabéticos com ND com 26 pacientes não diabéticos com glomerulonefrite e proteinúria persistente, todos com relativa função renal preservada. Dos 27 pacientes diabéticos, 13 apresentaram anemia (Hb = $10,6 \pm 0,9$ g/dL) e dos 26 pacientes com glomerulonefrite, nenhum estava anêmico (Hb: $13,7 \pm 1,4$ g/dL, $P < 0,005$). Isto indica que a anemia está presente já no início da ND.

Foi sugerido que o amplo uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) em pacientes diabéticos, particularmente em pacientes com elevada albuminúria ou falha renal, pode contribuir para reduções na Hb (7). Entretanto, recentes evidências reprovam em suportar qualquer ligação significativa entre o uso de IECA e níveis de Hb (43).

Inicialmente, o achado de anemia em pacientes com DM deveria ser direcionado para a possibilidade de envolvimento renal, porém, a relativa alta prevalência de anemia entre aqueles com aparente função renal normal, sugere que tais investigações não deveriam se limitar àqueles pacientes com manifestação de nefropatia.

DEFICIÊNCIA DE Epo NA ND

Comparada com outras doenças renais, a produção de Epo está reduzida na ND (11, 12) (Figura 1). As evidências mostram que a anemia associada com deficiência de Epo tem sido reportada cedo na ND (44), bem como sugerem que ela pode acontecer antes mesmo do desenvolvimento da disfunção renal (45), além de estar associada com uma doença renal mais rápida e progressiva neste pacientes (8). Nowicki e col. (46) investigaram uma possível perda urinária de Epo em pacientes diabéticos, mas concluíram que a excreção urinária de Epo não foi a maior contribuição para a anemia, pelo menos não em pacientes diabéticos com proteinúria. Ahn e Garewal (47) reportaram suas observações hematológicas que mostraram níveis inapropriadamente baixos de Epo em pacientes com severa anemia e sem doença renal, a maioria pacientes com DM, sugerindo, então, um monitoramento dos níveis séricos de Epo na população com DM.

A Epo é um glicopeptídeo produzido principalmente pelos fibroblastos peritubulares do córtex renal (48). A Epo estimula e diferencia as células progenitoras eritróides, aumentando a massa de células vermelhas do sangue em resposta à hipóxia causada pela anemia, hemorragia ou altitude. Em contraste, a deficiência leva à redução desta massa e à anemia (39). Como o dano renal tubular e intersticial ocorre cedo no DM (33), é possível que a produção de Epo seja afetada por estas mudanças.

Embora a síntese de Epo, na resposta a anemia renal, pareça estar reduzida no DM antes da doença renal (39), pacientes diabéticos são ainda capazes de elaborar uma resposta apropriada à hipóxia aguda (46), sugerindo que as células peritubulares que produzem Epo não são simplesmente perdidas (3). No entanto, a TFG pode ser normal ou elevada no início do DM, e o dano renal frequentemente não é detectado clinicamente neste estágio (45). Portanto, um melhor entendimento da epidemiologia e fisiopatologia da deficiência de Epo pode levar a um melhor manejo da anemia em pacientes com DM e alertar o clínico para a presença de dano renal não evidente (45).

INFLAMAÇÃO CRÔNICA E ANEMIA NA DOENÇA RENAL

Existe uma hipótese que sugere que o desenvolvimento da anemia em pacientes diabéticos pode ser atribuído à inflamação crônica. A DRC é considerada uma situação inflamatória que apresenta elevação sérica de inúmeros marcadores de inflamação como, por exemplo, a proteína C reativa, haptoglobina, α -glicoproteína-ácida e diversas interleucinas pró-inflamatórias, que interferem na síntese e ação da Epo. Também interferem na absorção intestinal de ferro e na sua mobilização dos estoques (8). A presença de outras comorbidades associadas, que levem a situações clínicas inflamatórias, também podem provocar estes mesmos efeitos (8, 49). A Epo tem um efeito anti-apoptótico nas células precursoras de hemácias na medula óssea por inibir as vias das caspases. Por outro lado, as interleucinas pró-inflamatórias ativam a via das caspases nestas células, conduzindo-as à morte (49). Allen e col. (50) mostraram que quando comparados ao soro de pacientes urêmicos não inflamados, o soro de pacientes urêmicos inflamados provoca maior inibição de unidades formadoras de colônias eritróides *in vitro*.

DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA NA DOENÇA RENAL

Estimativas mostram que metade dos pacientes com DRC tem anemia por deficiência de ferro (51). Conseqüentemente, a deficiência de ferro é também uma importante causa de anemia no DM, particularmente entre pacientes com DRC. Thomas

et. al. (3) encontraram uma prevalência de anemia em pacientes diabéticos duas a três vezes maior do que em pacientes com função renal e estoques de ferro comparáveis com a população normal. A deficiência de ferro na DRC pode, em parte, ser explicada por redução na ingestão de ferro, devido às restrições dietéticas a que estes pacientes estão expostos e à anorexia presente nas fases mais avançadas da uremia (46). Por outro lado, recentemente tem sido descrito o papel da hepcidina no metabolismo do ferro (8). Esse peptídeo é produzido no fígado por estímulo de diversas citocinas pró-inflamatórias e impede tanto a absorção intestinal de ferro, como a liberação de ferro dos estoques orgânicos (8), como comentado acima. A hepcidina bloqueia a absorção intestinal de ferro, propiciando uma situação de deficiência absoluta de ferro, caracterizada por ausência de ferro nos estoques (índice de saturação de transferrina baixo e níveis séricos diminuídos de ferritina). Além deste efeito, a hepcidina atua no sistema reticuloendotelial, impedindo a mobilização de ferro dos depósitos contidos nos macrófagos, criando aqui uma situação de deficiência funcional de ferro, caracterizada pelo não aproveitamento de ferro, presente nos estoques (níveis séricos de ferritina elevados) (47). Suplementação oral com ferro, em virtude da possível participação da hepcidina, pode não ser a forma de reposição mais indicada em pacientes com DRC. Estudos precisam ser realizados para verificar a eficácia das diferentes formulações (oral e parenteral) de ferro, no tratamento dessa população (48). Adicionalmente, considerando que deficiência de ferro pode reduzir a resposta a Epo na hematopoese (8), e sendo a deficiência de ferro a causa mais comum de resistência terapêutica à r-HuEpo (48, 52), estudo sobre o ferro são de grande importância em pacientes diabéticos (45). Diante destas evidências recentes, Abensur e col. (53) enfatizam o papel importante da inflamação na gênese da anemia na DRC, abrindo a perspectiva do uso de substâncias antiinflamatórias, inibidores de citocinas, como coadjuvantes ao emprego de r-HuEpo e da reposição endovenosa de ferro no tratamento dessa população. Entretanto faltam evidências sobre efetividade dessas medidas terapêuticas (51).

ANEMIA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA RENAL

Existem algumas evidências que mostram que a anemia parece ser um fator de risco independente para progressão de DRC (54, 55). Uma re-análise dos dados do estudo RENAAL (17), que empregou losartam em pacientes com DM tipo 2 e DRC, mostrou que a anemia foi um fator de risco independente para progressão da DRC. Os pacientes com Hb menor do que 11,2 g/dL apresentaram risco 4,2 vezes maior de cursarem com declínio da função renal, do que aqueles com Hb maior do que 13,8 g/dL. Muitas

possibilidades podem explicar o mecanismo pelo qual a anemia promove uma mais rápida progressão da doença renal. Estudos têm sugerido que a hipóxia causa falha na entrega do oxigênio nas células tubulares causando isquemia crônica e eventual perda de néfrons (56-58). Em adição, a hipóxia pode também aumentar atividade dos fibroblastos intersticiais, portanto, aumentando a fibrose intersticial e o dano renal (59). A anemia também diminui o potencial anti-oxidante do sangue na vigência de geração aumentada de espécies reativas de oxigênio, acarretando efeitos deletérios às células tubulares (56). Além disso, especula-se que correção da anemia com rHuEpo, a qual possui atividade anti-apoptótica, proteja contra a destruição das células tubulares decorrentes da apoptose, como demonstrado em outros tecidos, em animais (60). De fato, nos últimos anos, alguns estudos com casuística pequena têm sugerido que a correção da anemia da DRC com rHuEpo pode associar-se com uma evolução mais favorável da doença. Kuriyama e col. (54) observaram que a correção da anemia com rHuEpo, aumentou a sobrevida funcional renal de pacientes com DRC, retardando o início da terapia renal substitutiva, só que principalmente em pacientes não diabéticos.

ANEMIA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDÍACA

Bansal e col. (61) reconhecem que a anemia pode não ser casualmente associada com a progressão da doença renal, mas acreditam que ela possa ser, preferencialmente, reflexão da severidade da falha cardíaca. Pacientes com uma falha cardíaca mais severa, podem ser mais suscetíveis para a progressão da doença renal e ter níveis mais baixos de hematócrito, embora outras variáveis possam estar presentes. A anemia promove ativação do sistema nervoso simpático que, frente ao aumento da pré-carga, acentua o remodelamento cardíaco com posterior dilatação ventricular. Forma-se, então, um círculo vicioso conhecido como síndrome anemia-cardiorrenal (SACR) (62). Existe um delicado sistema homeostático entre coração, rins e sangue; qualquer alteração de um deles pode gerar um mau funcionamento dos outros. Esse sistema em disfunção é que é conhecido atualmente como (SACR), introduzido pela primeira vez no ano 2000 por Silverberg, ao estudar o uso de rHuEpo, para tratamento da anemia em pacientes com disfunção renal e insuficiência cardíaca (63). Quando um paciente é portador de anemia, em resposta à hipoxemia, produz-se uma vasodilatação periférica generalizada, levando à hipotensão, em resposta ativa-se o sistema simpático, levando a uma nova vasoconstrição para manter os limites normais da pressão arterial. A hipoxemia da anemia, junto com a vasoconstrição dos vasos renais de calibre menor, produzem isquemia renal com a liberação de vários fatores inflamatórios relacionados à lesão

miocárdica, como o TNF α (64). Frente a esse processo, é ativado o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com a subsequente retenção de sódio e água. O excesso de volume, pela lei de Frank Starling, aumenta o volume sistólico cronicamente levando à dilatação, ao remodelamento, e à produção de novos fatores pró-inflamatórios no coração que afetam novamente o rim e que são considerados causadores de anemia, fechando um círculo vicioso - SACR (65)

Ritz e col. (66) investigaram o efeito da correção da anemia cedo e completo versus tarde e parcial em pacientes diabéticos com doença leve ou moderada DRC estágio 2 e 3. Em geral, nenhuma diminuição significativa no índice de massa ventricular esquerda foi vista na população geral do estudo. Este encontro é explicado mais plausivelmente pelos estreitos critérios de inclusão do estudo, resultando no arrolamento da população do estudo com somente moderado aumento do índice de massa ventricular esquerda. A correção cedo e completa da anemia foi associada com melhora na qualidade de vida e não aumentou o risco cardíaco ou aceleração da progressão renal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos mostram que, a redução da função renal é o determinante mais importante dos níveis de Hb em pacientes diabéticos. Algumas causas de anemia nesses pacientes não estão relacionadas à ND e deveriam ser completamente investigadas. Além disso, a relativa alta prevalência de anemia entre aqueles com aparente função renal normal, sugere que tal triagem deveria não ser limitada para aqueles pacientes com manifestação de nefropatia.

O entendimento da patogênese da anemia associada com DM pode, portanto, levar à oportunidades de desenvolvimento de intervenções para otimizar desfechos nestes pacientes. Como a Hb pode ser medida utilizando as mesmas amostras de sangue total utilizadas para dosagem de HbA1c, Thomas e col. (3) propõem que haja uma interface entre a solicitação médica e o sistema de informações do laboratório, de forma que quando HbA1c for requisitada, automaticamente seja seguida para dosagem de Hb, caso o paciente não tenha esta dosagem há pelo menos um ano. Novas políticas de saúde poderiam garantir uma maior integração entre sistemas de informações, serviços clínicos e laboratoriais para melhorar o atendimento aos pacientes que necessitam dosagem de HbA1c.

A influencia da anemia nos níveis de HbA1c ainda são controversos. Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos dos níveis de hemoglobina nos níveis de HbA1c para que decisões terapêuticas sejam realizadas corretamente.

REFERÊNCIAS

1. Cawood TJ, Buckley U, Murray A, Corbett M, Dillon D, Goodwin B, Sreenan S. Prevalence of anaemia in patients with Diabetes Mellitus. *Irish J Med Science* 2006; 175 (2): 25-7
2. American Diabetes Association (A.D.A.). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:S12-S54
3. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anaemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 24: 1164-69.
4. Stevens PE, O' Donoghue DJ, Lameire NR. Anaemia in patients with diabetes: unrecognized, undetected and untreated? *Curr Med Res Opin* 2003;19(5): 395-401.
5. Abensur H, Alves MA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para condução da anemia na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 2000; **22**(5):1-3.
6. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76
7. Dikow R, Schwenger V, Schomig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17**(1):67-72.
8. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1011-22
9. Wang X, Peesapati SK, Renedo MF, Moktan S. Hemoglobin A1c levels in non-diabetic patients with end-stage renal disease (ESRD) receiving hemodialysis. *J Endocrinol Invest* 2004; **27**(8):733-5.
10. Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol* 2004;**41**:13-17.
11. Ritz E, Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia. *Eur J Clin Invest* 2005;35(3): 66-74.
12. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):21-5.
13. World Health Organization/ United Nations Children's Fund/ United Nations University. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. World Health Organization 2001; 1-132.

14. Astor BC, Muntner P, Levin A .Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162 (12) 1401-8.
15. Thomas MC, Macisaac RJ, Talamandris C. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1792-97
16. Holland DC, Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:0650-658
17. Keane WF, Lyle PA. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAL study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (1) S 22 – S 25
18. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates form the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
19. De La Tour DD, Racciah D, Jannot MF, Coste T, Rongerie C, Vague P. Erythrocyte Na/K ATPase activity and diabetes: relationship with C-peptide level. *Diabetologia* 1998; 9: 1080-84
20. Hutchinson FN, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29(5):651-7.
21. Camargo JL, Gross JL. Glico-Hemoglobina (HbA1c): Aspectos Clínicos e Analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 451-63.
22. Camargo JL, Gross JL. Effect of pre-analytical variables on glycohemoglobin measurement in routine clinical care. *Clin Biochem* 2004; 37(9):836-9.
23. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H, England JD, Rohlfing CL. Glycated Haemoglobin estimation in the 1990's: a review of assay methods and clinical interpretation. In: Marshall SM, Home, PD, eds. *The Diabetes Annual/8*. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994, pp 193-212.
24. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48:436-72.
25. Schwartz JG. The role of glycohemoglobin and other proteins in diabetes management. *Diabetes Reviews* 1995; 3:269-87.

26. Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol* 2004; 57: 346-49.
27. Nakao T, Matsumoto H, Okada T. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern Med* 1998;37(10):826-30.
28. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in Non-diabetic Patients. *Acta Haematol* 2004; 112: 126-8.
29. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A1. *Lancet* 1980; 19:ii:141.
30. Hansen PG, Eriksen J, Andersen TM, Olesen L. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) in iron and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med* 1990; 227: 133-6
31. Van Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated haemoglobin in iron deficiency anaemia. *Lancet* 1985; i: 874.
32. Rai KB, Pattabiraman TN. Glycosylated haemoglobin levels in iron-deficiency anaemia. *Indian J Med* 1986; 83: 234-6.
33. El-Agouza I, Abu Shohla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 285-9.
34. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Erol P, Ercan I. Effects of iron-deficiency anemia on hemoglobin A1c type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41: 357-62.
35. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1101-3.
36. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3,6-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 226-71
37. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetes patients. *Arch Intern Med* 2005; 165: 466-69
38. Laville M, Anaemia CORrection in Diabetes trial. New strategies in anaemia management: ACORD (Anaemia CORrection in Diabetes) trial. *Acta Diabetol* 2004;41(1):18-22.
39. Bosman DR, Wilkler AS, Marsden JT. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 495-99.

40. Ravana R, Spiro JR, Mathieson PW, Smith R. Impact of diabetes on haemoglobin levels in renal disease. *Diabetologia* 2007; 50: 26-31
41. Ishimura E, Nishizawa Y, Okino S. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998; 11: 83-86
42. Valderra'banol F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. Pre-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 89–100
43. Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the treatment of anaemia with erythropoietin. *Kidney Int* 2001; 60: 1910-16
44. Ricera BM, Todaro L, Caputo S. Blunted erythropoietin response to anemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 647.
45. Khoshdel A, Carney S, Gillies A, Mourad A, Bernard J. Potential roles of erythropoietin in the management of anaemia and other complications diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10: 1-9.
46. Nowicki M, Kokot F, Kokot M, Bar A, Dulawa J. Renal clearance of endogenous erythropoietin in patients with proteinuria. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 691-99
47. Ahn SH, Garewal HS. Low erythropoietin level can cause anemia in patients without advanced renal failure. *Am J Med* 2004; 116: 280-281
48. Brenner BM, Levine SA. Hematologic consequence of renal failure. In: Remuz G ed. *The Kidney*, Vol. 2, 6th edn. Boston: Saunders, 2000.
49. De Maria R, Zeuner A, Eramo A, Domenichelli C, Bonci D, Grignani F, Srinivasula SM, Alnemri ES, Teste U, Peschle C. Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1. *Nature* 1999; 401 (6752): 489-93
50. Allen DA, Brum C, Yaqoob MM, Macdougall IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease, role of IFN-gamma and TNF-alpha. *J Investig Med* 1999; 47: 204-11
51. Horl WH. Non-erythropoietin based anaemia management in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (11): 35-38
52. Kausz AT, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *AM J Kidney Dis* 200; 36 (3): S 39 – S 51
53. Abensur H. Anemia da Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3):26-28.

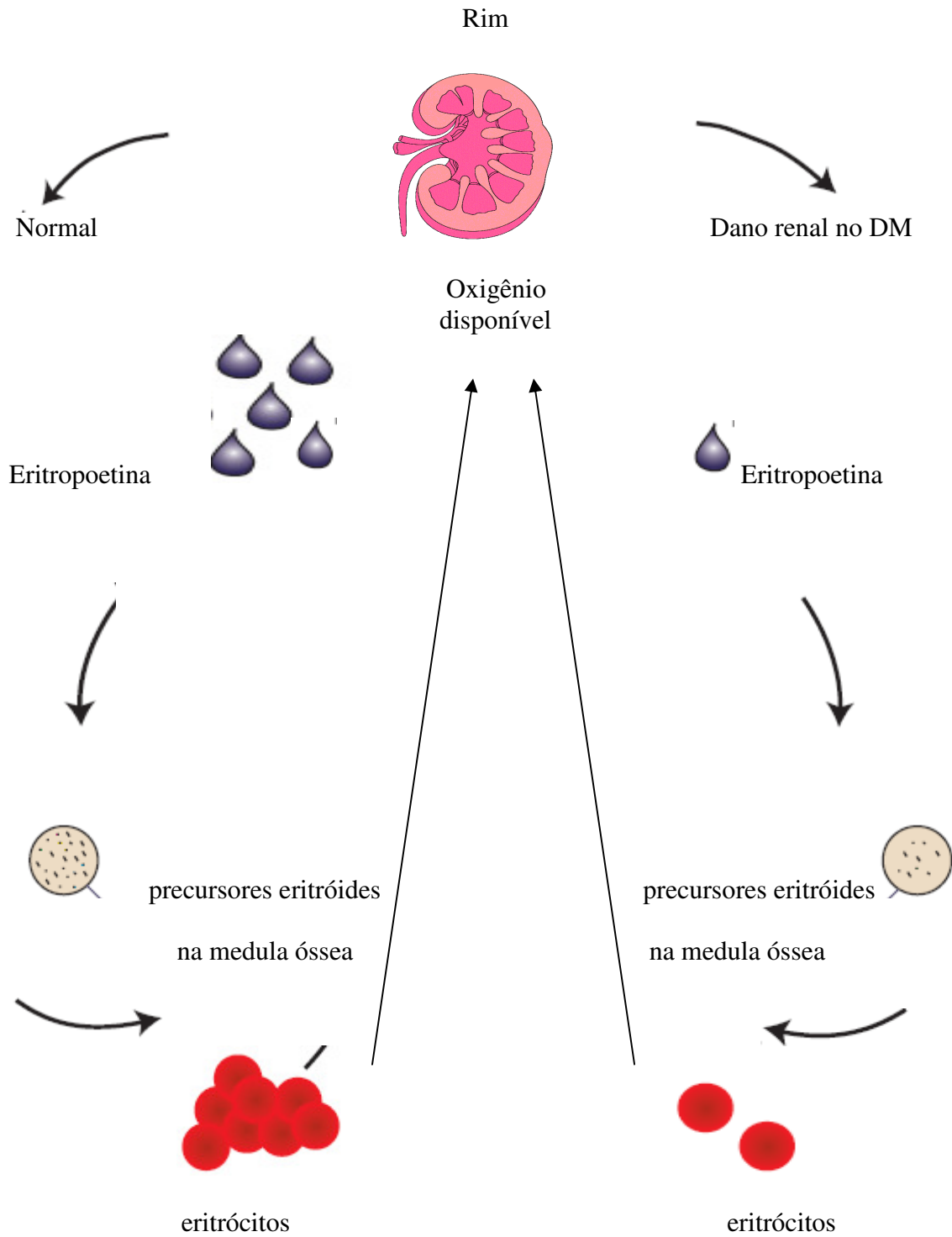
54. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sadai O. Reversal of anaemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non-diabetic patients. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 307-12
55. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-60
56. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL, Hörl WH. Contribution of anemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (1): 60-6
57. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl* 2000; 75: S 22- S 26
58. Nagaku M. Hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98: e 8 – e 12.
59. Rosset J, Fouqueray B, Boffa JJ. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 173-77
60. Siren AL, Fratelli M, Brines M. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4044-9
61. Bansal N, Tighiouart H, Weiner K, Griffith J, Vlagopoulos P, Salem D, Levin A, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 15; 99(8):1137-42
62. Hillege H, Nitsh D, Pfeffer M. Renal function as a predictor of outcome in broad spectrum of patients in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 171-78
63. Silverberg D, Wexler D, Blum M. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for anemia in severe, resistant, congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class and markedly reduce hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-744
64. Chamberlain O. Cardiorenal consideration as a risk factor for heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99 (6 suppl 2): S 21 – S 24
65. Herzorg CH, Muster H, Li S. Impact of congestive heart failure, chronic disease an anemia on survival in the medicare population. *J Card Fail* 2004; 10 (6): 467-72

66. Ritz E, Laville M, Biliou RW, O'Donoghue D, Scherhang A, Burger U, Alvaro F. Target Level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the anemia correction in diabetes (ACORD) study. *Am J of Kidney Dis* 2007; 2: 194-207
67. National Anemia Action Council. *Anemia: A Hidden Epidemic Disease*. Health Vision Communications, 2002.

Tabela 1: Fatores métodos-dependentes que interferem nos resultados de HbA1c.

- fração lábil,
- conservação da amostra
- temperatura de análise
- hemoglobina carbamilada
- anemias
- hemoglobinopatias
- dislipidemias

Figura 1: Progressivo dano renal no DM resulta em produção diminuída de Epo, levando a anemia. *



*Adaptado da referência 67.

**Prevalência de anemia em uma amostra de pacientes com
Diabetes Melito Tipo 2
e associação com a hemoglobina glicada (HbA1c)**

*Prevalence of anaemia in a group of type 2 diabetic patients and association
with glycated hemoglobin (HbA1c)*

Juliana Frezza Silva ¹
Amanda Lucas da Costa ²
Luís Henrique dos Santos Canani ³
Jorge Luiz Gross ⁴
Joíza Lins Camargo ^{5*}

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Professor Adjunto da Faculdade de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS

⁴ Professor Titular da Faculdade de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

⁵ Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Chefe da Unidade de Bioquímica e Imunoensaios do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

* Autor para Correspondência: Serviço de Patologia Clínica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcellos, 2350; 2^o andar
Porto Alegre – RS
CEP 90035-903
email: jcamargo@hcpa.ufrgs.br

Artigo a ser submetido ao periódico Diabetes Care

RESUMO

Introdução: A prevalência de anemia em pacientes com diabetes melito (DM) pode ser mais alta do que na população em geral. A hemoglobina glicada (HbA1c) é o parâmetro de escolha para a avaliação do controle glicêmico nestes pacientes e seus níveis podem ser afetados pela presença de anemia.

Objetivo: Determinar a prevalência de anemia numa amostra de pacientes com DM tipo 2, assistidos pelo Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e avaliar a associação dos níveis de hemoglobina (Hb) destes pacientes com a HbA1c e outros marcadores laboratoriais.

Métodos: Participaram 426 pacientes deste estudo, os quais tinham resultado de hemograma disponível nos prontuários médicos. A anemia foi considerada presente por dois critérios: Organização Mundial de Saúde - OMS (Hb < 13 g/dL para homens e Hb < 12g/dL para mulheres) e *Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III* (Hb < 12 g/dL para homens e Hb < 11g/dL para mulheres). Dados sobre a função renal, status de ferro e de controle glicêmico foram avaliados. Os pacientes foram separados em grupos, de acordo com o seu grau de anemia, a fim de se comparar os valores de HbA1c e outros marcadores laboratoriais entre os grupos.

Resultados: A prevalência de anemia pelos critérios da OMS foi de 35% (149/426), sendo de 39% e 32%, em homens e mulheres, respectivamente. Pelos critérios do NHANES III foi de 19% (80/426), sendo de 25% nos homens e de 14% nas mulheres. A prevalência de deficiência de ferro na amostra foi de 3,8%. Em 207 (70%) pacientes sem disfunção renal, a prevalência de anemia foi de 22% e 6%, pelos critérios da OMS e do NHANES III, respectivamente. Em 87 (30%) pacientes com disfunção renal, a prevalência de anemia foi de 76% e 59%, pelos critérios da OMS e NHANES III, respectivamente. Houve uma diminuição significativa dos valores de HbA1c com a diminuição da Hb, a qual foi mais evidente quando os pacientes foram agrupados conforme o grau de anemia. No entanto, também foi observada uma diminuição significativa da glicemia em relação aos pacientes sem anemia, contudo, esta diminuição não é inteiramente responsável pela redução dos níveis de HbA1c visto que a associação da glicemia com HbA1c foi fraca, e menor no grupo com anemia.

Conclusão: A presença de anemia na amostra foi relativamente comum, tanto em pacientes com e sem disfunção renal. A diminuição da HbA1c em pacientes com DM tipo 2 com anemia é um achado importante que deve ser considerado para a correta interpretação do controle glicêmico nestes pacientes.

Palavras Chaves: anemia, diabetes melito (DM), hemoglobina glicada (HbA1c)

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of anaemia in patients with diabetes mellitus (DM) can be higher than in the general population. Glycated hemoglobin (HbA1c) is the parameter of choice for the evaluation of glycemic control in these patients. Its levels can be affected by the presence of anaemia.

Aim: To determine the prevalence of anaemia in a sample of patients with DM type 2 attended by the Outpatient Department of Endocrinology of Hospital of Clinics of Porto Alegre and to evaluate the association of hemoglobin (Hb) levels with HbA1c and other laboratory markers.

Methods: A total of 426 patients participated in this study, which had a full blood count result available in the medical records. Anaemia was considered present by two criteria: World Health Organization - WHO (Hb <13 g/dL for men and Hb <12g/dL for women) and Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III (Hb <12 g/dL for men and Hb <11g/dL for women). Data of renal function, iron status and glycemic control were also analyzed. The patients were separated in groups, according to the degree of anaemia, and HbA1c values and other laboratory markers were compared within groups.

Results: The prevalence of anaemia for WHO criteria was 35 % (149/426), 39 % and 32% in men and women, respectively. For NHANES III criteria was 19% (80/426), 25% in the men and 14% in the women. The prevalence of iron deficiency was 3,8 %. In 207 (70 %) patients without renal dysfunction, the prevalence of anaemia was 22 % and 6 %, for WHO and NHANES III criteria, respectively. In 87 (30 %) patients with renal dysfunction, the prevalence of anaemia was 76 % and 59 %, for WHO and NHANES III criteria, respectively. There was a significant decrease of HbA1c values with Hb reduction. This was more evident when patients were grouped according to the degree of anaemia. However, it was also observed a significant reduction of glycemia in patients with anaemia. Nevertheless, this reduction is not completely responsible for the reduction of HbA1c levels since the association of glycemia with HbA1c was weak, and less in the group with anaemia.

Conclusion: The presence of anaemia in this population sample was relatively common in patients with and without renal dysfunction. The reduction of HbA1c levels in patients with DM type 2 with anaemia is an important finding. It must be considered to assure a correct interpretation of glycemic control in these patients.

Key Words: anaemia, diabetes mellitus (DM), glycated hemoglobin (HbA1c)

INTRODUÇÃO

A prevalência de anemia no diabetes melito (DM) pode ser significativamente mais alta do que na população em geral (1). Níveis reduzidos de hemoglobina (Hb), mesmo que em pequeno grau, identifica pacientes com aumentado risco de hospitalização e mortalidade (2, 3). Portanto, a necessidade de triagem de anemia em pacientes diabéticos deve ser considerada.

A associação entre declínio da função renal e anemia já é reconhecida (4). Na nefropatia diabética (ND), a anemia é uma complicação comum (5, 6), sendo freqüentemente mais severa e mais precoce do que em indivíduos com doenças renais crônicas por outras causas (7). A diminuição na produção de eritrócitos na ND deve-se, essencialmente, à baixa concentração de eritropoetina (Epo) sérica, resultante da escassa síntese deste fator de crescimento pelo rim danificado (8). Isso, em paralelo com a situação inflamatória gerada pela doença renal, a qual interfere na absorção intestinal de ferro, e na sua mobilização dos estoques, leva a anemia na ND (9). Substâncias retidas no plasma urêmico de pacientes com nefropatia, que provocam o encurtamento da sobrevida eritróide (10), também contribuem para a patogênese da anemia

A medida da hemoglobina glicada (HbA1c) é o parâmetro de referência para avaliar o grau do controle glicêmico a longo prazo em pacientes diabéticos (11, 12, 13). Dependendo da metodologia utilizada, muitos fatores podem interferir nos resultados de HbA1c. A anemia é um destes fatores, apesar de seu papel ter sido pouco estudado (14). Coban e col. (15) sugerem que a anemia por deficiência de ferro está associada com concentrações mais altas de HbA1c. Tarim e col. (16) investigaram que a emergência de eritrócitos jovens na circulação depois da terapia com ferro poderia levar à diluição e diminuição da concentração de HbA1c pela HbA1c previamente formada. Nakao e col. (17) estudaram a influência do tratamento com Epo humana recombinante (rHuEpo) nos níveis de HbA1c, em pacientes com doença renal crônica, e concluíram que o tratamento influencia significativamente seus níveis. Futuros estudos ainda são necessários para elucidar o provável papel da anemia nos níveis de HbA1c para que decisões terapêuticas baseadas nos níveis de HbA1c possam ser realizadas adequadamente.

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de anemia numa amostra de pacientes com DM tipo 2, assistidos pelo Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e correlacionar os níveis de hemoglobina (Hb) destes pacientes com a HbA1c e outros marcadores laboratoriais.

MÉTODOS

Foram avaliados 1062 pacientes com DM tipo 2, assistidos pelo Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O levantamento foi realizado em dados de 2000 a 2008, através de um estudo transversal. Resultados de hemograma, creatinina sérica, ferritina, glicemia de jejum e HbA1c foram pesquisados nos prontuários médicos. A avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) foi realizada através da equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Os resultados dos hemogramas foram obtidos nos aparelhos ABX Pentra DX 120, ABX Pentra DF 120 e Sysmex XE 2100 – *Roche Diagnostics*. Creatinina sérica foi dosada pelo método de Jaffé modificado, no aparelho Advia 1650 Bayer/Siemens e no Modular P *Roche Diagnostics*. A ferritina sérica foi determinada por eletroquimioluminescência (ECLIA), no aparelho Modular E-170 *Roche Diagnostics*. Dosagens de glicose foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico, no aparelho Modular P *Roche Diagnostics*.

Medidas de HbA1c foram realizadas por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), usando o aparelho TOSOH 2.2 A1c, ou por imunoturbidimetria, com o kit Tina Quant II, no aparelho Modular P *Roche Diagnostics*. Os dois métodos para dosagem de HbA1c são calibrados e padronizados pelo *National Glycoglobin Standardization Program* (NGSP) (18), sendo alinhados ao DCCT(19) e intercambiáveis.

Os pacientes foram considerados com anemia por dois critérios: Hb < 13 g/dL - se homem - ou <12g/dL - se mulher - (critérios da Organização Mundial de Saúde - OMS) (19) e Hb < 12 g/dL - se homem - ou <11g/dL - se mulher - (critérios Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) (4). Pacientes cujo Volume Corpuscular Médio (VCM) era < 80fL foram considerados microcíticos, >100fL, macrocíticos e com valores entre 80fL e 100 fL, normocíticos. Deficiência de ferro foi considerada quando a ferritina era < 15µg/mL (critério da OMS) (20). Declínio da função renal foi considerado nos pacientes que apresentaram TFG < 60mL/min/1,73m² (21).

Para avaliar o efeito de anemia nos níveis de HbA1c, os pacientes foram separados em grupos, de acordo com a Hb. O grupo 1 foi formado pelos pacientes sem anemia (mulheres com Hb ≥ 12 g/dL e homens com Hb ≥ 13 g/dL). O segundo grupo foi formado por pacientes classificados, arbitrariamente, como tendo “anemia leve” (mulheres com Hb ≥10 e <12 g/dL e homens com Hb ≥11 e <13 g/dL). O grupo 3 foi formado por pacientes classificados com tendo “anemia moderada” (mulheres com Hb

>8 e <9,9 g/dL e homens com Hb >9 e <10,9 g/dL) e “anemia grave” (mulheres com Hb ≤8 g/dL e homens com Hb ≤9 g/dL). Os valores de HbA1c dos 3 grupos foram comparados entre si.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram sumarizados por média ± desvio padrão, ou por mediana e intervalo, conforme sua distribuição. As médias foram comparadas entre os grupos com e sem anemia através do teste t de Student para amostras independentes. Correlações foram feitas através do coeficiente de Pearson. Alfa (α) <5% foi considerado significativo. O programa SPSS 14.0 foi utilizado para a análise dos dados.

QUESTÕES ÉTICAS

Os autores do trabalho assinaram Termo de Compromisso para Utilização dos Dados e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (registro GPPG 07515).

RESULTADOS

Dos 1062 pacientes com dados cadastrados no Serviço de Endocrinologia, 426 pacientes tinham resultados de hemograma disponíveis em algum momento do levantamento, 246 (58%) eram mulheres. A prevalência de anemia na amostra, pelos critérios da OMS foi de 35% (149/426), sendo de 39% (71/180) nos homens, e de 32% (78/246) nas mulheres; e pelos critérios do NHANES III foi de 19% (80/426), sendo de 25% (45/180) nos homens e de 14% (35/246) nas mulheres (Tabela 1, Figura 1).

O VCM médio dos pacientes sem anemia foi de 87,92fL (\pm 4,36), e dos com anemia, 88,39fL (\pm 6,66). Foi encontrado 94,3% (398) de normocitose, 4,3% (18) de microcitose e 1,4% (6) de macrocitose. Dos 211 pacientes que apresentaram dosagem de ferritina, 8 tinham deficiência de ferro, e apresentaram aparente função renal normal (creatinina média = 1,01 g/dL). Isto equivale a uma prevalência de deficiência de ferro na amostra de 3,8%.

Para um total de 294 pacientes foi possível calcular a TFG através dos resultados da creatinina sérica. Nos 207 (70%) pacientes sem disfunção renal, pelos critérios da OMS, a prevalência de anemia foi de 22%, e pelos critérios do NHANES III, foi de 6%. Nos 87 (30%) pacientes com disfunção renal, a prevalência de anemia foi de 76% e 59%, pelos critérios da OMS e do NHANES III, respectivamente (Figura 2).

Houve uma diminuição significativa dos valores de HbA1c com a diminuição da Hb, a qual foi mais evidente quando os pacientes foram agrupados conforme o grau de anemia. (Tabela 1 e 2). Como esperado, os valores de HbA1c apresentaram uma correlação positiva com a glicemia de jejum. No entanto, esta associação foi maior nos pacientes sem do que nos pacientes com anemia ($r = 0,6380$ e $r = 0,2480$; $P < 0,05$, respectivamente).

Tabela 1: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes DM tipo2 sem anemia e com anemia, segundo os critérios da OMS (N = 426).

	Sem Anemia	Com Anemia	P
N	277	149	-
Idade	58 ± 9	61 ± 9	0,203
Sexo (F/M)	168/109	78/71	-
Idade de diagnóstico de DM	46 ± 10	45 ± 11	0,382
Hb (g/dL)	13,79 ± 1,10	10,80 ± 1,40	0,0010
VCM (fL)	87,92 ± 4,36	88,39 ± 6,66	0,968
Ferritina (µg/mL)	221,4 ± 207,13	222,36 ± 227,42	0,290
Creatinina sérica (mg/dL)	0,90 (0,50 – 5,60)	1,30 (0,50 – 12,40)	0,001
TFG (mL/mim.1,73m ²)	93,12 (11,06 – 197,0)	47,11 (4,43 – 148,0)	0,001
Glicemia (mg/dL)	166 ± 75	138 ± 52	0,003
HbA1c (%)	7,8% ± 1,81	6,8% ± 1,2	0,003

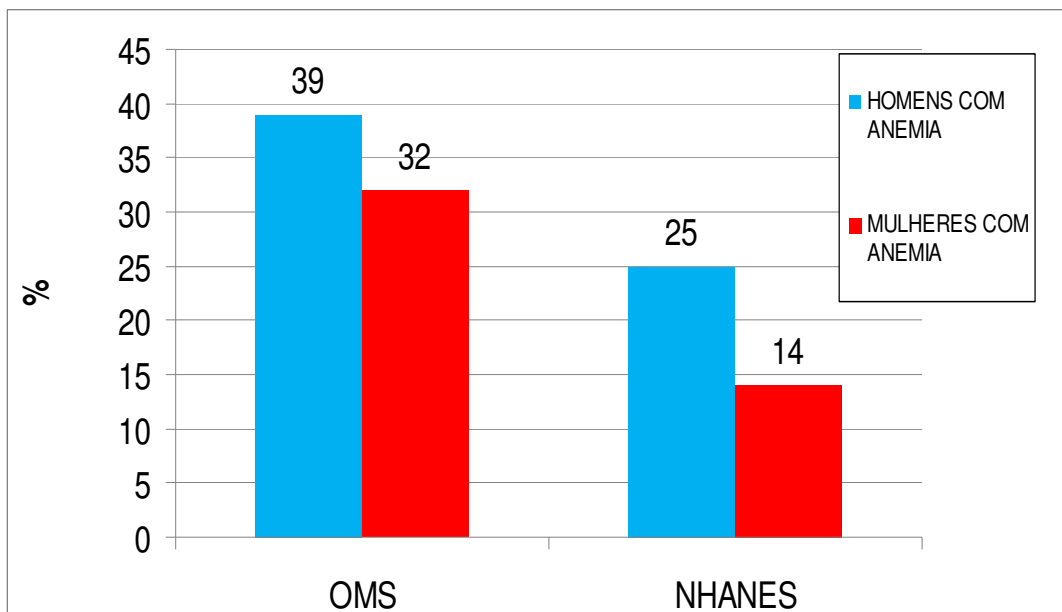


Figura 1: Prevalência de anemia na amostra de pacientes com DM tipo 2, de acordo com o sexo, segundo os critérios da OMS e do NHANES III.

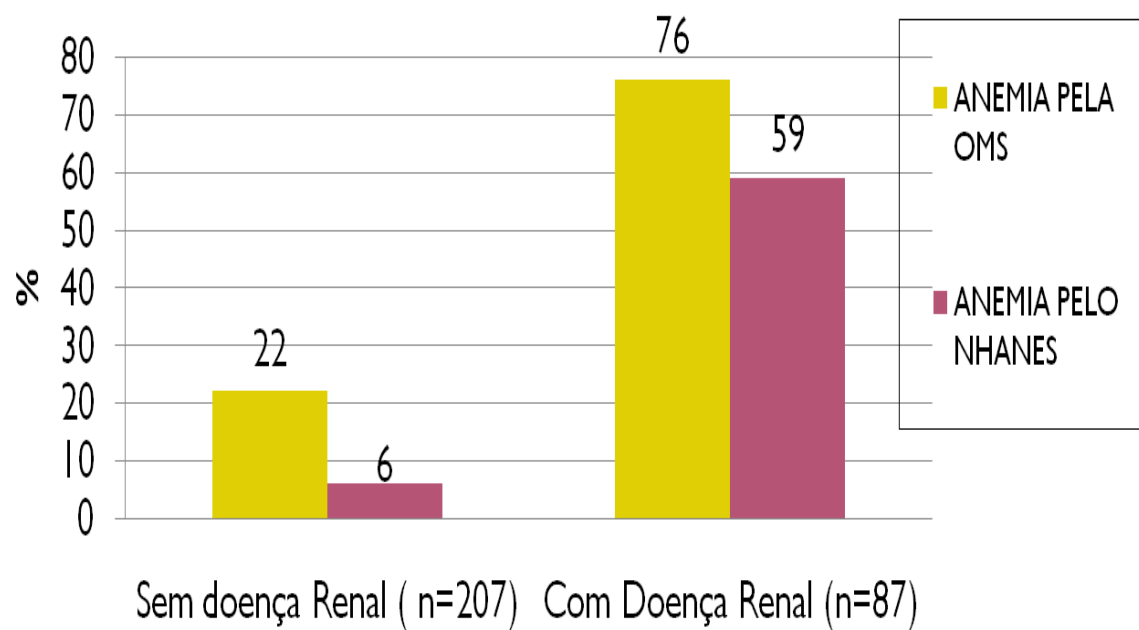


Figura 2: Prevalência de anemia na amostra de pacientes DM (2) de acordo com a TFG (MDRD), segundo critérios da OMS e do NHANES III.

Tabela 2: Características laboratoriais dos pacientes DM tipo 2 classificados quanto ao grau de anemia, segundo os critérios da OMS.

	Sem Anemia	Anemia Leve	Anemia Moderada/Grave
N	277	100	49
Sexo (F/M)	166/111	55/45	25/24
Glicemia (mg/dL)[#]	170 ± 74	131 ± 48	135 ± 45
HbA1c (%)[*]	7,94 ± 1,97	7,40 ± 1,36	6,59 ± 0,93
Hemoglobina (g/dL)[*]	13,77 ± 1,10	11,58 ± 0,63	9,20 ± 1,13
Creatinina (mg/dL)[*]	0,90 (0,50 – 5,60)	1,15 (0,50 – 9,80)	2,80 (0,60 - 12,40)
TFG (mL/min.1,73m²)[*]	93,12 (11,06 – 197)	64,9 (5,6 – 147)	18,1 (4,43 – 148)

[#] P < 0,01 para sem Anemia vs.com Anemia e P > 0,05 para grupos com anemia entre si; ^{*} P < 0,01 para todos os grupos.

DISCUSSÃO

Este estudo encontrou uma prevalência de anemia de 35%, pelos critérios da OMS, e de 19%, pelos critérios do NHANES III em pacientes com DM tipo 2 assistidos pelo Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A presença de anemia na amostra foi relativamente comum, variando conforme o critério utilizado. Cawood e col. (22) encontraram prevalências de anemia em pacientes diabéticos com relativa preservação da função renal de 13%, pelos critérios da OMS, e 4%, pelos critérios do NHANES III. Nosso estudo encontrou prevalências mais altas, apesar de a maioria dos pacientes (70%) ter TFG compatíveis com função renal preservada.

A relação entre anemia, DM e falha renal tem sido investigada por vários estudos (1). Khoury e col. (23) mostraram que em todos os estágios da doença renal crônica (DRC) a prevalência de anemia é maior em pacientes diabéticos do que em pacientes não diabéticos. No presente estudo, nos pacientes diabéticos com TFG < 60 mL/min1,73m², a prevalência de anemia foi maior do que nos pacientes com TFG > 60 mL/min1,73m². Entretanto, a prevalência de anemia nos pacientes com função renal preservada não foi desprezível, sugerindo que a triagem de anemia não deve se limitar àqueles pacientes com disfunção renal. Craig e col (24) elucidaram que, em pacientes diabéticos com ausência de nefropatia, há um aumento na produção de Epo, em resposta aos baixos níveis de hemoglobina, porém sem a resposta reticulocítica esperada, justificando a triagem de anemia em pacientes sem disfunção renal.

O presente estudo não objetivou determinar a causa da anemia. Uma das limitações do estudo foi não ter disponível a dosagem de Epo, portanto dados sobre a sua deficiência não foram avaliados. A prevalência de deficiência de ferro na amostra estudada ficou claramente ilustrada, sendo independente de disfunção renal, caracterizando uma possível causa de desenvolvimento de anemia nesta população. A anemia em pacientes diabéticos deveria ser sempre investigada, pois nem todos os casos deveriam ser atribuídos à nefropatia (22).

Dos 1062 pacientes com DM tipo 2 avaliados, somente 426 tinham solicitação médica de hemograma durante o período do levantamento dos dados. A ADA recomenda a triagem de anemia somente em pacientes diabéticos com TFG < 60 mL/min1,73m² (25), podendo ocasionar uma investigação deficiente do controle hematológico destes pacientes e levando, apesar das evidências, ao desconhecimento da

anemia. New e col (26) sugerem que a triagem de anemia seja ampliada na rotina de cuidados do DM.

A HbA1c foi mais baixa nos pacientes com anemia. Esta tendência foi mais claramente observada quando os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com seu grau de anemia. Quanto mais baixa a Hb, mais baixos foram os valores de HbA1c ($P < 0,01$ para todos os grupos). Camargo e Gross (14) mostraram que a anemia pode ser uma fonte de interferência negativa na dosagem de HbA1c e está relacionada com valores muito baixo de HbA1c. Não podemos afirmar que a diminuição dos valores de HbA1c, em nosso estudo, seja somente pela diminuição da Hb, pois outras variáveis, como a glicemia e a disfunção renal também podem estar envolvidas. Como a disfunção renal na população do estudo é significativa, a deficiência de Epo é uma causa muito provável de anemia nestes pacientes. A anemia por deficiência de Epo pode alterar também os resultados de HbA1c (17).

Quando avaliamos as glicemias de jejum dos pacientes com e sem anemia, observamos valores significativamente menores na presença de anemia. Contudo, esta diminuição não é inteiramente responsável pela redução dos níveis de HbA1c visto que a associação da glicemia com HbA1c foi menor no grupo com anemia.

A presença de anemia na amostra foi relativamente comum, tanto em pacientes com e sem disfunção renal, justificando uma rotina de investigação desta condição em pacientes diabéticos, visto que o tratamento da anemia nestes pacientes é associado a benefício (20, 27).

Nosso estudo mostra uma diminuição importante dos valores de HbA1c em pacientes com anemia, embora não possamos afirmar que os níveis de HbA1c sofram interferência somente da presença da anemia, a diminuição da HbA1c em pacientes DM tipo 2, com a diminuição da Hb, é um achado importante a ser considerado para evitar interpretações equivocadas do controle glicêmico destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognised anaemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 24: 1164-69.
2. Holland DC, Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:0650-658
3. Keane WF, Lyle PA. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAL study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (1) S 22 – S 25
4. Astor BC, Muntner P, Levin A .Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162 (12) 1401-8.
5. Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol* 2004;**41**:13-17.
6. Ritz E, Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia. *Eur J Clin Invest* 2005;**35**(3): 66-74.
7. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20**(6):21-5.
8. Dikow R, Schwenger V, Schomig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes?. *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17**(1):67-72.
9. Weiss G. Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1011-22
10. Hutchinson FN, Jones WJ. Acost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;**29**(5):651-7.
11. Schwartz JG. The role of glycohemoglobin and other proteins in diabetes management. *Diabetes Reviews* 1995; **3**:269-87.
12. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 310:341-6.
13. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; **48**:436-72.
14. Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol* 2004; 57: 346-49.

15. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematol* 2004; 112: 126-8.
16. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Erol P, Ercan I. Effects of iron-deficiency anemia on hemoglobin A1c type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41: 357-62.
17. Nakao T, Matsumoto H, Okada T. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern Med* 1998;37(10):826-30.
18. National Glycemia Standardization Program (NGSP). http://www.freebookcentre.net/medical_books_download/NationalGlycohemoglobin-Standardization-Program-.html
19. The 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.
20. World Health Organization/ United Nations Children's Fund/ United Nations University. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. World Health Organization 2001; 1-132.
21. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (10) 2749-57
22. Cawood TJ, Buckley U, Murray A, Corbett M, Dillon D, Goodwin B, Sreenan S. Prevalence of anaemia in patients with Diabetes Mellitus. *Irish Journal of Medical Science* Abril- Junho 2006; 175 (2): 25-7
23. Khoury Al, Afzali B, Shah N, Covic A, Thomas S, Golksmith D. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease – prevalence and predictors. *Diabetologia* 2006; 49:1183-89
24. Craig KJ, Williams JD, Riley S, Smith H. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28 (5): 1118-23
25. American Diabetes Association (A.D.A.). Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-S54

26. New JP, Aung T, Baker PG. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 564-69
27. Abensur H. Anemia da Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26(3):26-28.

**Efeito da Anemia por Deficiência de Ferro nos Níveis de Hemoglobina
Glicada (HbA1c) em Pacientes Não-diabéticos**

**Effect of Iron Deficiency Anemia in Glycated Hemoglobin (HbA1c) levels of
Non-diabetic Patients**

Juliana Frezza Silva ¹
Amanda Lucas da Costa ²
Jorge Luiz Gross ³
Joíza Lins Camargo ^{4*}

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Professor Titular da Faculdade de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

⁴ Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Chefe da Unidade de Bioquímica e Imunoensaios do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

* Autor para Correspondência: Serviço de Patologia Clínica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcellos, 2350; 2^o andar
Porto Alegre – RS
CEP 90035-903
email: jcamargo@hcpa.ufrgs.br

Artigo original a ser submetido ao periódico Clinica Chimica Acta

RESUMO

Introdução: A hemoglobina glicada (HbA1c) acumula-se dentro das hemácias, apresentando uma meia-vida dependente da delas. Sugere-se que a anemia ferropriva está associada com níveis mais altos de HbA1c, devido ao aumento da sobrevivência eritróide. Tal interferência parece depender do método para dosagem de HbA1c.

Objetivo: Investigar o efeito da anemia por deficiência de ferro nos níveis de HbA1c, em pacientes não-diabéticos.

Métodos: O estudo foi realizado através do delineamento de caso-controle. O grupo Casos foi formado por 55 amostras de pacientes com anemia ferropriva - ferritina $<15\mu\text{g/mL}$, hemoglobina (Hb) $<13\text{ g/dL}$ (se homem) ou $<12\text{g/dL}$ (se mulher) e Volume Corpuscular Médio (VCM) $<80\text{fL}$ - e o grupo Controles por 55 amostras de pacientes sem anemia e sem deficiência de ferro. Diabetes melito (DM) foi excluída de ambos os grupos através de duas glicemias de jejum. HbA1c foi dosada nestas amostras por dois métodos: cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) e imunoturbidimetria. Valores de HbA1c do grupo Caso foram comparados com valores de HbA1c do grupo Controle. Posteriormente, os pacientes foram separados em quatro grupos, de acordo com seu grau de anemia e os valores de HbA1c de cada um destes grupos foram comparados com os valores de HbA1c do grupo Controle.

Resultados: Nos Casos, as médias de glicemia, ferritina, Hb e VCM foram $91,9 \pm 8,0\text{ mg/dL}$, $6,74 \pm 4,19\ \mu\text{g/mL}$, $9,3 \pm 1,9\ \text{g/dL}$ e $70,7 \pm 6,8\ \text{fL}$, respectivamente. Nos Controles, estas mesmas médias foram $94,00 \pm 9,6\ \text{mg/dL}$, $80,22 \pm 58,28\ \mu\text{g/mL}$, $13,3 \pm 1,3\ \text{g/dL}$ e $89,22 \pm 4,1\ \text{fL}$, respectivamente. A HbA1c nos Casos, dosada por HPLC, foi $5,59 \pm 0,45$, e nos Controles, $5,34 \pm 0,44$. Por imunoturbidimetria, a HbA1c nos Casos foi de $5,73 \pm 0,46$, e nos Controles, $5,37 \pm 0,31$. Considerando-se que uma diferença de 1% de HbA1c é significativa clinicamente, não houve diferença entre as médias de HbA1c entre os grupos, por nenhum dos métodos. Uma tendência a valores mais altos de HbA1c, na presença de anemia ferropriva, foi observada nos resultados obtidos por imunoturbidimetria, sendo a diferença maior por este método, principalmente, com a diminuição de Hb.

Conclusão: Nossos dados sugerem que o efeito da anemia ferropriva na dosagem da HbA1c compromete mais os resultados obtidos por imunoturbidimetria do que por HPLC. A deficiência de ferro deve ser corrigida para a correta interpretação dos resultados de HbA1c. No caso desta correção não ser possível, o HPLC deve ser o método de escolha para a medida da HbA1c.

Palavras Chaves: anemia, diabetes melito (DM), hemoglobina glicada (HbA1c).

ABSTRACT

Introduction: Glycated hemoglobin (HbA1c) accumulates inside the red blood cells, and presents an erythrocyte dependent half-life. Some evidences suggest that iron deficiency anaemia is associated with higher HbA1c levels, due to an increase of erythrocyte survival. The interference in HbA1c results seems to be method-dependent.

Aim: To investigate the effect of iron deficiency anaemia in the levels of HbA1c in non-diabetic patients.

Methods: This study was carried out as a case-control study. The group Case was formed by 55 patients with iron deficiency anaemia - ferritin $<15\mu\text{g/mL}$, hemoglobin (Hb) $<13\text{ g/dL}$ (if man) or $<12\text{g/dL}$ (if woman) and Corpuscular Medium Volume (CMV) $<80\text{fL}$ - and Control group formed by 55 patients without anaemia. Diabetes mellitus (DM) was excluded in both groups by fasting glycemia. HbA1c was measured by two methods: high performance liquid chromatography (HPLC) and imunoturbidimetria. HbA1c results were compared between Case and Control groups. Subsequently, patients were separated in four groups, according to the degree of anaemia, and HbA1c levels were compared with those of Control group.

Results: In Case group, the averages of glycemia, ferritin, Hb and CMV were $91,9 \pm 8,0\text{ mg/dL}$, $6,74 \pm 4,19\ \mu\text{g/mL}$, $9,3 \pm 1,9\text{ g/dL}$ and $70,7 \pm 6,8\text{ fL}$, respectively. In Control group, were $94,00 \pm 9,6\text{ mg/dL}$, $80,22 \pm 58,28\ \mu\text{g/mL}$, $13,3 \pm 1,3\text{ g/dL}$ and $89,22 \pm 4,1\text{ fL}$, respectively. HbA1c in Cases, measured by HPLC, was $5,59 \pm 0,45$, and in Controls, was $5,34 \pm 0,44$. For imunoturbidimetria, HbA1c values in Cases were $5,73 \pm 0,46$, and in Controls were $5,37 \pm 0,31$. Considering that only a difference $>1\%$ in HbA1c results is clinically relevant, there was no difference in HbA1c levels between groups, for any of methods studied. However, there was a tendency to higher HbA1c results in the presence of iron deficiency anaemia. This difference was more evident in HbA1c results obtained by imunoturbidimetria, and was higher with the reduction of Hb.

Conclusion: Our data suggest that iron deficiency anaemia compromises more the results of HbA1c obtained by imunoturbidimetria than those by HPLC. Iron deficiency anaemia should be corrected for the accurate interpretation of HbA1c results. If this correction is not possible, HPLC must be the method of choice for the measurement of HbA1c.

Key Words: anaemia, diabetes mellitus (DM), glycated hemoglobin (HbA1c).

INTRODUÇÃO

A medida da hemoglobina glicada (HbA1c) é o parâmetro de referência para avaliar o grau do controle glicêmico a longo prazo em pacientes com diabetes melito (DM) (1,2,3). Os níveis glicêmicos são um fator determinante do desenvolvimento e progressão das complicações do DM (4,5). A dosagem de HbA1c mostrou-se capaz de prognosticar o risco de desenvolvimento de muitas das complicações crônicas do DM (3,6). Considerando a alta prevalência do DM e o impacto das complicações da doença na sociedade, a dosagem de HbA1c é um dos procedimentos mais importantes no laboratório clínico atual (7).

A fração A1c (HbA1c) é a hemoglobina na qual há um resíduo de glicose ligado ao grupo NH₂ terminal (resíduo de valina) de uma ou de ambas as cadeias beta da HbA (6,8,9). A hemácia é livremente permeável à molécula de glicose, sendo que a hemoglobina fica praticamente exposta às mesmas concentrações da glicose plasmática. A hemoglobina glicada acumula-se dentro das hemácias, apresentando, portanto, uma meia-vida dependente da delas. Sendo assim, os níveis de HbA1c refletem, mais especificamente, o controle glicêmico dos 2 a 3 meses que precederam a dosagem (8).

Dependendo da metodologia utilizada para a medida da HbA1c, vários fatores podem afetar ou interferir nos resultados de HbA1c. Os mais conhecidos são a fração lábil, a conservação da amostra, a temperatura de análise (10,11) e a hemoglobina carbamylada, resultado da ligação da uréia à hemoglobina, que ocorre em pacientes em estado de uremia (3). Algumas doenças e estados patológicos, como anemias, hemoglobinopatias e dislipidemias, podem alterar significativamente os resultados (1,12).

O papel da anemia nos níveis de HbA1c tem sido pouco estudado (7). A anemia é um problema comum na população mundial. Aproximadamente um terço dos pacientes com anemia tem deficiência de ferro (13,14). Coban e col. (15) sugerem que a anemia por deficiência de ferro está associada com concentrações mais altas de HbA1c. Em adição, a terapia de restabelecimento do ferro leva a uma diminuição da HbA1c. Similarmente, Brooks e col. (16) mostraram concentrações mais altas de HbA1c em adultos não diabéticos com deficiência de ferro, as quais diminuíram para valores normais depois do restabelecimento do ferro. Hansen e col. (17) mostraram concentrações normais de HbA1c na deficiência de ferro, as quais diminuíram para níveis subnormais depois da suplementação com ferro. Em contraste, van Heyningen and Dalton (18) relataram nenhuma mudança nas concentrações de HbA1c em pacientes não diabéticos com anemia por deficiência de ferro antes e depois da terapia com ferro.

Eles propuseram que as diferenças encontradas nas concentrações de HbA1c antes e depois da suplementação com ferro eram devido às diferenças nos métodos laboratoriais usados para dosagem da HbA1c. No entanto, Raí e col. (19) investigaram métodos diferentes e não detectaram discrepâncias nos resultados de HbA1c obtidos por e métodos colorimétricos, de cromatografia de troca iônica e de cromatografia de afinidade.

A causa do provável aumento da HbA1c na anemia por deficiência de ferro permanece evasiva. El-Agouza e col. (20) explicaram as variações nos valores em termos de mecanismo de produção de HbA1c. Os níveis de HbA1c refletem o balanço da relação entre a concentração de HbA e de glicose sérica. HbA1c é medida como uma porcentagem da HbA total. Então, se a glicose sérica é aceita como constante, a diminuição da concentração de hemoglobina poderá levar a um aumento da fração glicada. Tarim e col. (21) investigaram que a emergência de eritrócitos jovens na circulação depois da terapia com ferro poderia levar a diluição e diminuição da concentração de HbA1c pela HbA1c previamente formada. Eritrócitos jovens contêm níveis mais baixos de hemoglobina glicada do que eritrócitos maduros (17).

O objetivo deste estudo é investigar o efeito da anemia por deficiência de ferro nos níveis de HbA1c de pacientes não-diabéticos.

MÉTODOS

Pacientes

Os pacientes foram selecionados através de seus dados laboratoriais. Os dados foram pesquisados no Banco de Dados do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram selecionados somente laudos de pacientes adultos, ambulatoriais. A coleta dos dados iniciou em setembro de 2007, e seguiu até março de 2009. Foram formados dois grupos de pacientes. No primeiro grupo (Casos), os pacientes deveriam ter, inicialmente, uma dosagem de ferritina $< 15\mu\text{g/mL}$, resultado este compatível com deficiência de ferro (critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (22). Diante deste resultado, foi buscado, no Banco de Dados, o hemograma destes pacientes, o qual deveria ter índices compatíveis com diagnóstico de anemia ferropriva. Estes índices são hemoglobina $< 13\text{ g/dL}$ (se homem) ou $< 12\text{ g/dL}$ (se mulher), hematócrito $< 39\%$ (se homem) ou $< 36\%$ (se mulher), (critérios da OMS) (22) e Volume Corpuscular Médio $< 80\text{fL}$. O segundo grupo foi formado por pacientes que tinham, inicialmente, dosagem de ferritina $> 15\mu\text{g/mL}$ e $< 150\mu\text{g/mL}$ (se mulher) ou $<$

200 µg/mL (se homem), (critérios OMS) (22), além de hemograma dentro dos valores de referência (Controles). Para exclusão de DM (critérios OMS) (23), os pacientes deveriam ter duas glicemias de jejum, realizadas próximas à data de realização do hemograma, menores do que 100 mg/dL. O grupo Controle foi selecionado de maneira pareada, por sexo e idade, com o grupo Caso.

As amostras de sangue total utilizadas no hemograma dos pacientes selecionados, para ambos os grupos, foram resgatadas e armazenadas a -80° C para posterior dosagem de HbA1c por diferentes métodos laboratoriais. Esta mesma amostra foi usada para a contagem de reticulócitos, para uma melhor avaliação da eritropoese. As amostras de soro, utilizadas para a dosagem de ferritina, foram também resgatadas e armazenadas para dosagens de uréia e triglicerídios, para exclusão de interferentes na dosagem de HbA1c. Os pacientes de ambos os grupos deveriam ter uréia < 50 mg/dL e triglicerídios < 400 mg/dL. Gestantes e portadores de hemoglobinas variantes foram excluídos.

Numa análise inicial, a média de HbA1c do grupo Caso foi comparada com a média de HbA1c do grupo Controle. Logo após, os pacientes foram separados em quatro grupos, de acordo com sua Hb. O primeiro grupo foi formado por pacientes classificados, arbitrariamente, como tendo “anemia leve” (mulheres com Hb ≥ 10 e <12 g/dL e homens com Hb ≥ 11 e < 13 g/dL). O segundo grupo foi formado por pacientes classificados com tendo “anemia moderada” (mulheres com Hb de 8 a 9,9 g/dL e homens com Hb de 9 a 10,9 g/dL). O terceiro grupo foi formado por pacientes classificados com tendo “anemia grave”, (mulheres com Hb <8 g/dL e homens com Hb < 9g/dL). O quarto grupo foi formado pelos pacientes do grupo controle (mulheres com Hb ≥ 12 g/dL e homens com Hb ≥ 13 g/dL). As médias de HbA1c de cada um destes grupos foram comparadas com a média de HbA1c do grupo controle.

Investigações Laboratoriais

Amostras de sangue total, coletadas a vácuo em tubos contendo EDTA, foram utilizadas para as análises de HbA1c e contagem de reticulócitos.

As medidas de HbA1c foram realizadas por dois métodos: cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), usando o aparelho TOSOH A1c 2.2 (Tosoh Corporation, Japão) e imunoturbidimetria, com o kit Tina Quant II, no aparelho Modular P Roche Diagnostics. Os dois métodos para dosagem de HbA1c são calibrados e padronizados pelo *National Glycoglobin Standardization Program* (NGSP) (3), sendo alinhados ao DCCT(4) e intercambiáveis.

Os resultados dos hemogramas e contagens de reticulócitos foram obtidos nos aparelhos ABX Pentra DX 120, ABX Pentra DF 120 e Sysmex XE 2100 – *Roche Diagnostics*.

Amostras de soro, coletadas a vácuo em tubos sem anticoagulante e com gel separador, foram utilizadas para as dosagens de triglicerídios (método enzimático colorimétrico), glicose (método enzimático colorimétrico oxidase) e uréia (método enzimático UV) no aparelho Modular P *Roche Diagnostics*. A ferritina sérica foi determinada por eletroquimioluminescência (ECLIA) no aparelho Modular E-170 *Roche Diagnostics*.

Análise Estatística

Os resultados das variáveis foram sumarizados por média e desvio padrão.

A comparação das dosagens de HbA1c entre os grupos foi feita pelo teste t de Student para amostras independentes. A comparação das dosagens de HbA1c, pelos dois métodos laboratoriais, dentro do mesmo grupo, foi feita pelo teste t de Student para amostras pareadas. Correlações foram feitas através do teste de Pearson.

Devido a variações absolutas de 1% de HbA1c serem clinicamente relevantes (4,5), estipulou-se que uma diferença mínima absoluta de 0,5% de HbA1c (25) entre as médias seria considerada significativa. Para detectar uma diferença entre as médias de HbA1c em pacientes com e sem anemia ferropriva de 0,5%, considerando um desvio padrão de 0,8 (6), poder de 90% e α 0,05, foram necessários 55 pacientes para cada grupo. O programa SPSS 14.0 foi utilizado para a análise dos dados.

Questões Éticas

Os autores do trabalho assinaram um Termo de Compromisso para utilização dos dados e o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (registro GPPG 06511).

RESULTADOS

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem anemia por deficiência de ferro são mostradas na Tabela 1. Cada grupo foi formado por 43 (78%) mulheres.

Os valores de HbA1c no grupo Caso não foram diferentes estatisticamente dos valores no grupo Controle, quando analisados por HPLC ($P = 0,064$). Já quando a HbA1c foi dosada por imunoturbidimetria, observou-se uma diferença significativa de 0,36% (valor absoluto de HbA1c) entre os valores de HbA1c do grupo Caso e do grupo Controle ($P < 0,001$).

Quando os pacientes foram classificados conforme o grau de anemia, houve uma tendência a resultados mais altos de HbA1c dosados por imunoturbidimetria, com a diminuição da Hb. Isto foi visto mais intensamente no grupo classificado como “anemia grave”, que mostrou uma diferença de 0,43 % (valor absoluto de HbA1c) em relação à média de HbA1c do grupo Controle ($P < 0,01$; Tabela 2).

Não houve diferença significativa, dentro do mesmo grupo, nas dosagens de HbA1c, pelos dois diferentes métodos.

Houve uma correlação regular entre Hb e HbA1c dosada por imunoturbidimetria no grupo Casos ($r = - 0,4835$), mas não quando dosada por HPLC ($r = 0,0721$). O mesmo ocorreu no grupo Controles ($r = - 0,4580$ e $r = 0,0447$) (Figura 1).

Não houve correlação da contagem de reticulócitos com os valores de HbA1c em ambos os grupos.

Tabela 1: Características laboratoriais dos pacientes com anemia por deficiência de ferro (Casos) e sem anemia (Controles). N = 55.

	Controles	Casos
Idade	48 ± 15	48 ± 14
Ferritina (µg/mL) **	80,22 ± 58,28	6,74 ± 4,19
Hematócrito (%)**	40,5 ± 3,9	31,4 ± 4,7
Hemoglobina (g/dL) **	13,3 ± 1,3	9,3 ± 1,9
VCM (fL) **	89,2 ± 4,1	70,7 ± 6,8
Reticulócitos (milhões/µL)	0,0450 ± 0,0209	0,0409 ± 0,0124
Glicemia 1 (mg/dL)	94,0 ± 9,6	91,9 ± 8,0
Glicemia 2 (mg/dL)	88,4 ± 7,8	88,2 ± 11,559
Triglicerídios (mg/dL)	117,4 ± 70,8	101,5 ± 51,9
Uréia (mg/dL)	30,7 ± 10,8	31,5 ± 10,8
HbA1c HPLC (%)*	5,34 ± 0,44	5,59 ± 0,45
HbA1c Imunoturbidimetria (%)**	5,37 ± 0,31	5,73 ± 0,46

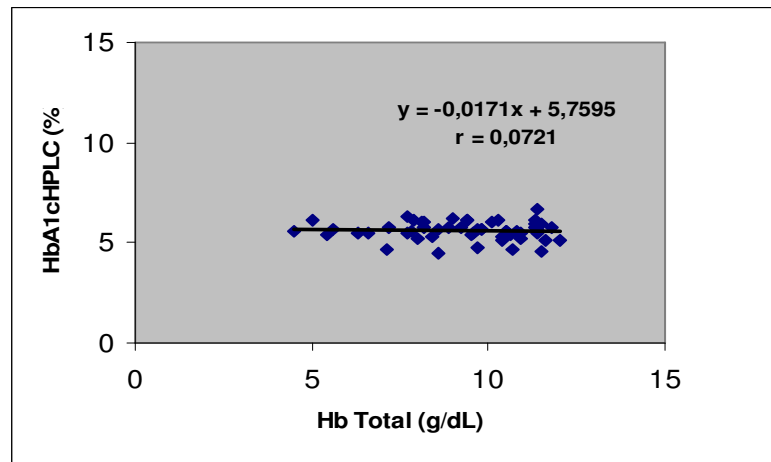
* P = 0,064; ** P < 0,001

Tabela 2: Valores de HbA1c dos pacientes classificados de acordo com o grau de anemia.

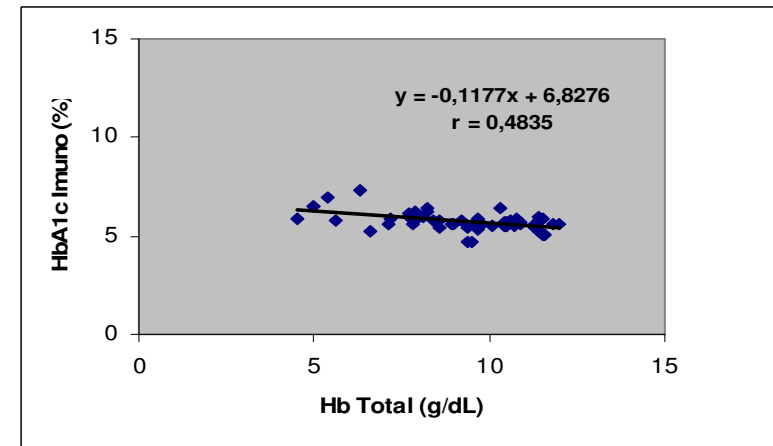
	Controle	Anemia Leve	Anemia Moderada	Anemia Grave
N	55	8	35	12
Hb (g/dL)	13,31 ± 1,34	11,4 ± 0,5	9,8 ± 1,2	6,6 ± 1,3
HbA1c HPLC (%)*	5,34 ± 0,44	5,41 ± 0,45	5,6 ± 0,4	5,6 ± 0,3
HbA1c Imunoturbidimetria (%)**	5,37 ± 0,31	5,63 ± 0,28	5,7 ± 0,3	5,8 ± 0,4

* P > 0,05 para todos os grupos; ** P < 0,01 para Controle vs. Anemia Moderada e para Controle vs. Anemia Grave.

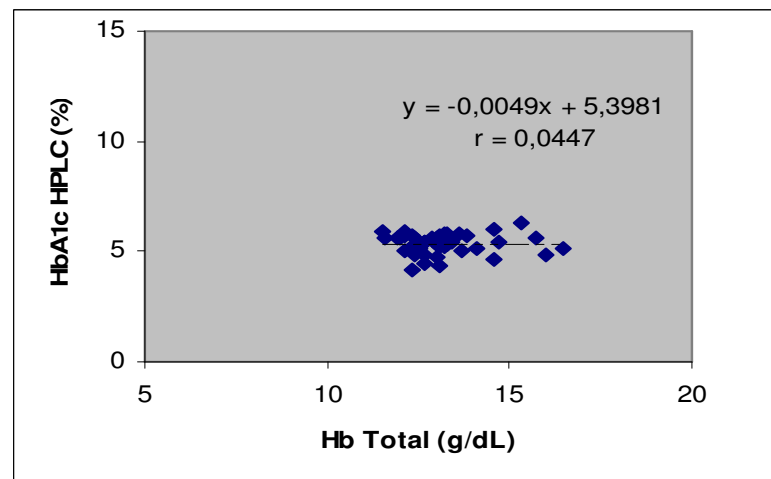
A)



B)



C)



D)

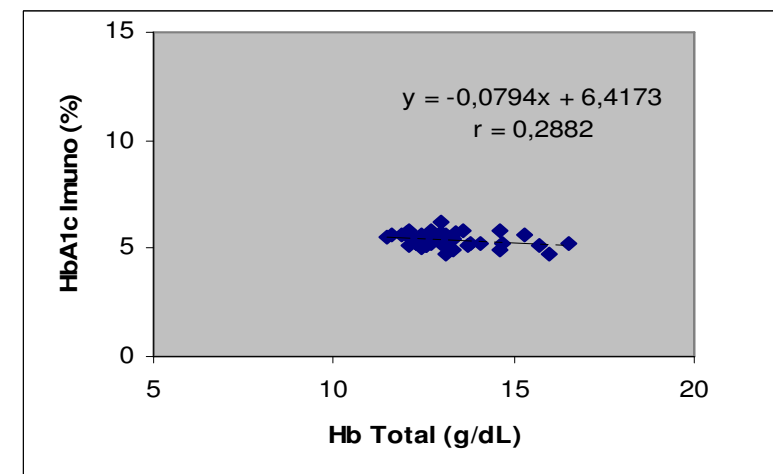


Figura 1: Correlação entre Hb e HbA1c: **A)** HbA1c Casos por HPLC; **B)** HbA1c Casos por Imunoturbidimetria; **C)** HbA1c Controles por HPLC e **D)** HbA1c Controles por Imunoturbidimetria.

DISCUSSÃO

A concentração de HbA1c reflete não somente os níveis de glicose plasmática, mas também o tempo de sobrevivência dos eritrócitos. Tal fato sugere que a presença da anemia poderia ser um fator interferente na dosagem da HbA1c.

Estudos sugerem que os interferentes na dosagem de HbA1c sejam métodos dependentes. Raí e col. (19) não encontraram nenhuma diferença na dosagem de HbA1c obtida por cromatografia de troca iônica, na presença de anemia ferropriva. O mesmo ocorreu com nossos resultados. Não encontramos diferença significativa na dosagem de HbA1c entre os pacientes com anemia ferropriva e os pacientes Controles, quando a HbA1c foi dosada por HPLC. Nem correlação da Hb dos pacientes com os níveis de HbA1c, dosadas por este método, ocorreu.

Coban e col. (15) sugerem que a anemia por deficiência de ferro está associada com concentrações mais altas de HbA1c, quando dosada por imunoturbidimetria. Existe uma tendência a resultados mais altos de HbA1c, nos pacientes com anemia ferropriva, em nosso estudo, quando dosada por imunoturbidimetria, tendência esta que fica maior com a diminuição da Hb. Além disso, existe correlação regular entre a Hb dos pacientes e a HbA1c, quando dosada por este método. Entretanto, não se pode considerar esta diferença importante, devido somente variações absolutas de 1% de HbA1c serem consideradas clinicamente relevantes (4, 5, 25). É importante ressaltar que nosso estudo foi realizado em um grupo de pacientes sem DM, a diferença causada pela anemia pode ser ainda maior e mais relevante em pacientes com DM, principalmente na presença de descontrole metabólico.

Desta forma, nossos dados sugerem que o efeito da anemia ferropriva na dosagem da HbA1c compromete mais os resultados obtidos por imunoturbidimetria do que por HPLC. Preferencialmente, a deficiência de ferro deveria ser corrigida para a correta interpretação dos resultados de HbA1c, principalmente antes de qualquer decisão terapêutica baseada nos seus valores. No caso desta correção não ser possível, o HPLC deve ser o método de escolha para a medida da HbA1c.

REFERÊNCIAS

1. Schwartz JG. The role of glycohemoglobin and other proteins in diabetes management. *Diabetes Reviews* 1995; 3:269-87.
2. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 310:341-6.
3. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48:436-72.
4. The 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.
5. UKPDS 33. 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(9131):837-853.
6. Tests of Glycemia in Diabetes – Position Statement – American Diabetes Association – *Diabetes Care* 2003; 26: S106 – S108.
7. Camargo JL, Gross JL. Glico-Hemoglobina (HbA1c): Aspectos Clínicos e Analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 451-63.
8. Sacks DB. *Tietz Textbook of clinical chemistry* 1999; 750:808.
9. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, McKenzie EM. Glycated Hemoglobin : Methodologies and Clinical Applications. *Clin Chem* 1986; 32/10(B): B64-70.
10. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H, England JD, Rohlfing CL. Glycated Haemoglobin estimation in the 1990's: a review of assay methods and clinical interpretation. In: Marshall SM, Home, PD, eds. *The Diabetes Annual/8*. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994, pp 193-212.
11. Simon M, Hoover JD. Effect of sample instability on glycohemoglobin (HbA₁) measured by cation exchange chromatography. *Clin Chem* 1982; 28:195-198.
12. Camargo JL, Gross JL. Effect of pre-analytical variables on glycohemoglobin measurement in routine clinical care. *Clin Biochem* 2004; 37(9):836-9.
13. Ioannou GN, Spector J, Scott K, Rockey DC. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy. A population-based cohort study. *Am J Med* 2002; 113: 281-7.

14. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev* 2002; 23: 171-8.
15. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematol* 2004; 112: 126-8.
16. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A1. *Lancet* 1980; 19:ii:141.
17. Hansen PG, Eriksen J, Andersen TM, Olesen L. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) in iron and vitamin B₁₂ deficiency. *J Intern Med* 1990; 227: 133-6
18. Van Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated haemoglobin in iron deficiency anaemia. *Lancet* 1985; i: 874.
19. Rai KB, Pattabiraman TN. Glycosylated haemoglobin levels in iron-deficiency anaemia. *Indian J Med* 1986; 83: 234-6.
20. El-Agouza I, Abu Shohla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 285-9.
21. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Erol P, Ercan I. Effects of iron-deficiency anemia on hemoglobin A1c type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41: 357-62.
22. World Health Organization. Definition and of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva, World Health Organization 2006; 1-50.
23. World Health Organization/ United Nations Children's Fund/ United Nations University. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. World Health Organization 2001; 1-132.
24. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1998.
25. Randie R, Little AL. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure?. *Clin Chem* 2002; 48 (5): 784-5
26. Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol* 2004; 57: 346-49.

S586a Silva, Juliana Frezza

Anemia e diabetes : possíveis implicações na interpretação do controle glicêmico avaliado pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) / Juliana Frezza Silva ; orient. Joiza Lins Camargo. – 2009.
55 f. : Il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Diabetes mellitus 2. Complicações 3. Anemia 4. Índice glicêmico 5. Hemoglobina A glicosilada I. Camargo, Joiza Lins II. Título.

NLM: WK 810

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA