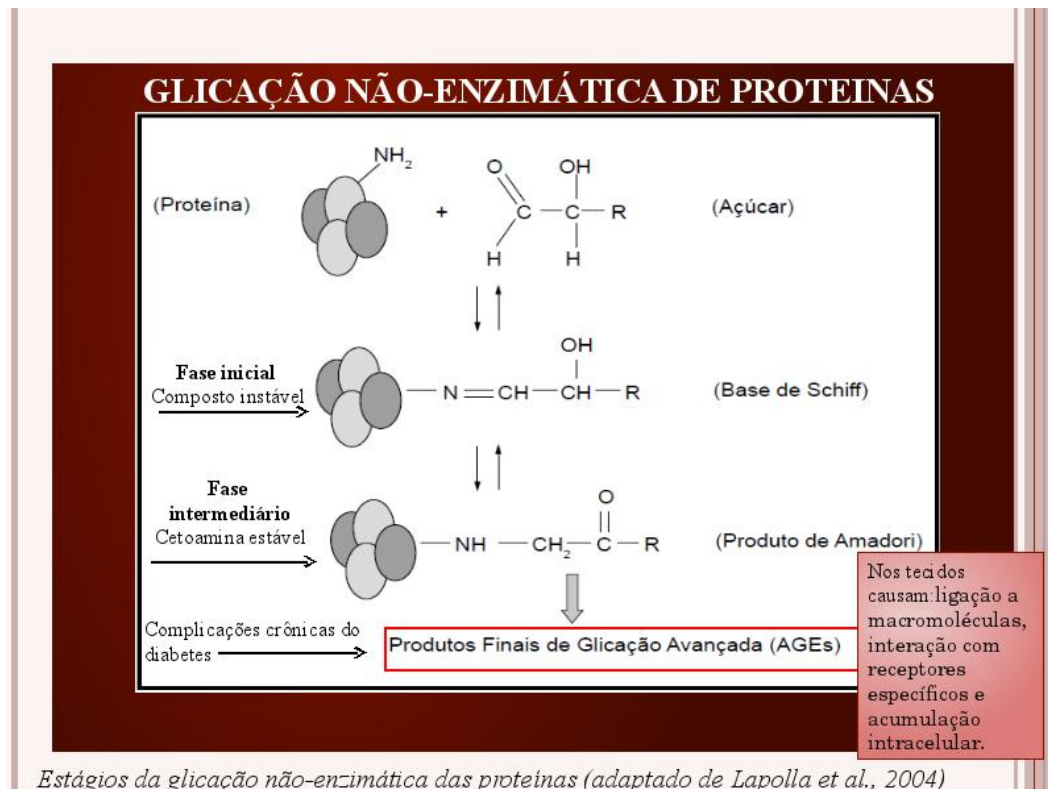


Proteínas glicosiladas¹

1. Conceito

São produtos de uma ligação covalente irreversível entre moléculas de glicose e aminoácidos de uma proteína, através de um mecanismo de glicosilação não enzimática.



2. Sinonímia

Proteínas glicosiladas; Proteínas glicadas; Glicoproteínas; Albumina e globulinas glicosiladas.

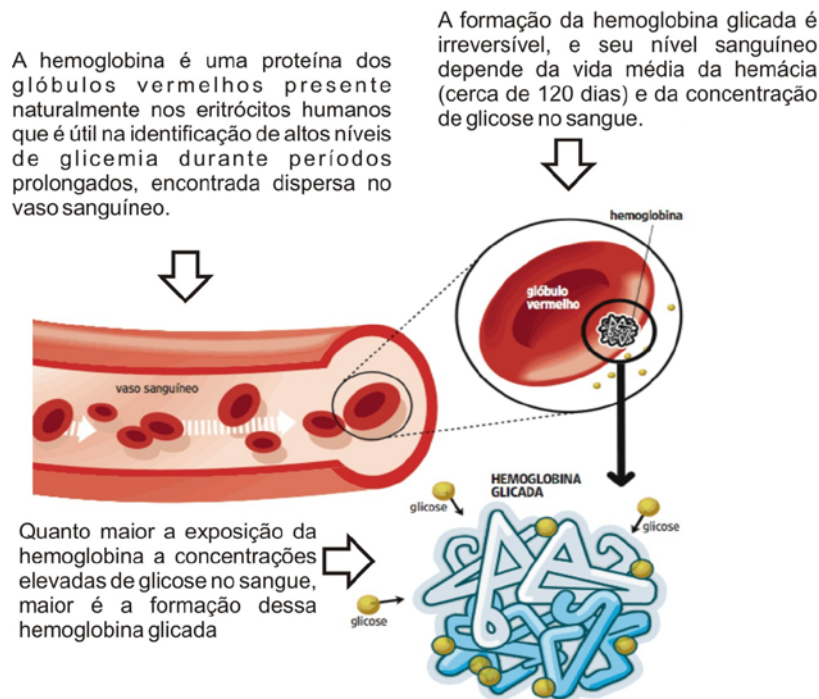
3. Tipos de proteínas glicosiladas

Hemoglobina glicosilada; Frutosamina.

¹ SILVA, A. Proteínas Glicosiladas. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. 8 p.

4. Hemoglobina e frutosamina

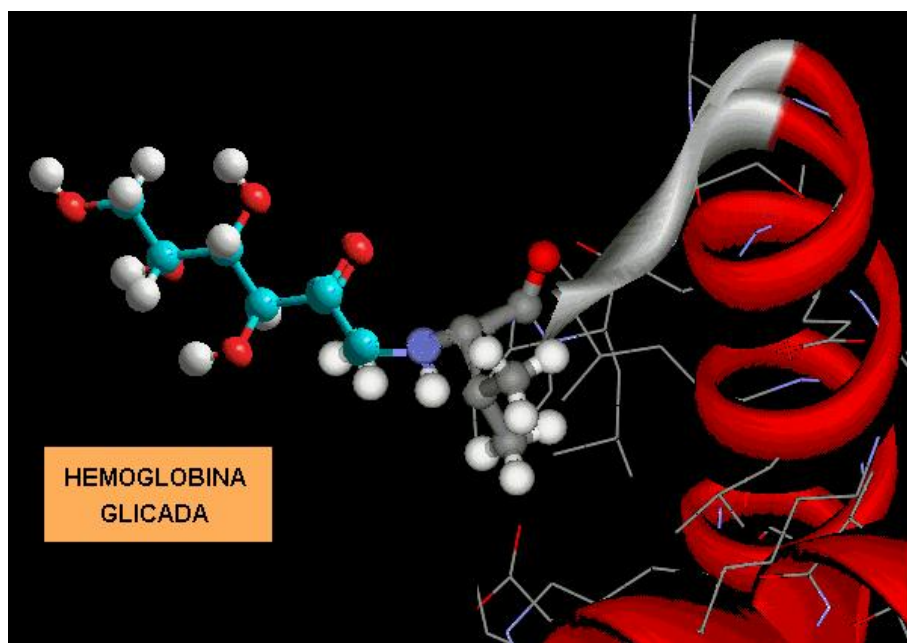
Quando a proteína é a hemoglobina (Hb) obtemos a hemoglobina glicada, da qual medimos a fração Hb A1c. Se a proteína do complexo for a albumina ou outra proteína do soro, o produto resultante é denominado de frutosamina (Bates et al.;2003; Kaneko, 1997).



Fonte: [biotecnica.ind.br/blog/2011/05/dosagem de hemoglobina glicosilada no monitoramento de diabetes mellitus](http://biotecnica.ind.br/blog/2011/05/dosagem-de-hemoglobina-glicosilada-no-monitoramento-de-diabetes-mellitus).



Fonte: [diabetes.unb.blogspot.com.br/2011/05/hemoglobina glicada. HTML](http://diabetes.unb.blogspot.com.br/2011/05/hemoglobina-glicada.html).



Fonte: iqtc.fcien.edu.vy/cursos/viz/proyectostri05/grupo4/index.html

5. Proteínas glicadas

O termo hemoglobina glicosilada tem sido erroneamente utilizado como sinônimo de hemoglobina glicada. O processo de glicação de proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutor como a glicose, ao contrário do processo de glicosilação que envolve uma ligação enzimática e instável (Ulrich et al., 2001). A meia-vida da proteína integrante reflete o período de tempo ao qual correspondem os valores de glicemia obtidos por este processo. Assim, a sua medição permite-nos obter informações do valor de glicemia a longo prazo. As alterações na concentração de proteínas glicadas são influenciadas pela variação na concentração de glicose e pela duração desta variação (Knottembeld, 2005).

6. Usos e aplicabilidade

Controle glicêmico dos animais com Diabetes Mellitus que vem tomando insulina regularmente.

7. Efeitos da hiperglicemia

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis afetando os olhos, rins, nervos, vasos. E os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevada são tóxicos ao organismo por

três mecanismos diferentes: mediante a glicação de proteínas, pela hiperosmolaridade e pelo aumento do nível de sorbitol dentro da célula (Sacks et al. 2006).

8. Hemoglobina glicada

O tempo de meia-vida da Hb glicada está diretamente relacionado com a longevidade dos glóbulos vermelhos, inferior a 68 dias no gato (Benett, 2002). Assim, a Hb glicosilada é usada para medir a regulação ao longo prazo da glicose ao longo de um período de 8 – 12 semanas (Rand & Marshall, 2005).

9. Impacto das glicemias mais recentes versus as “mais antigas” sobre os níveis de A1C



Fonte: Sacks, 2003.

10. Frutosamina

A dimensão da glicação das proteínas séricas está diretamente relacionada com a concentração da glicose sanguínea. Durante as 2 – 3 semanas precedentes mais elevadas é a concentração de frutosamina sérica e vice-versa (Feldman & Nelson, 2004).

11. Frutosamina e hemoglobina glicosilada em gatos

Não devem ser usadas como únicos parâmetros para se basear em alterações na dose de insulina, mas são particularmente úteis para identificar gatos com bom controle glicêmico, que desenvolvem hiperglicemia induzida por stress, por exemplo no hospital (Rand & Marshall, 2005), uma vez que a medição dessas proteínas não são afetadas por alterações agudas da concentração de glicose (Bennett, 2002).

12. Coleta de material e envio para o laboratório

Apenas as amostras de soro do sangue colhido podem ser usadas para a medição da frutosamina (Knottenbeld, 2005), o qual é um requisito que confere uma vantagem adicional a este teste. As amostras podem ser congeladas e, por isso, conservadas durante mais tempo. Ao

passo que as amostras de sangue total para a medição de Hemoglobina glicada apenas podem ser refrigeradas (Hoenig, 2005).

13. Metodologia para a determinação da hemoglobina glicada

O método para a determinação da Hemoglobina glicada pela serina de troca iônica é um dos mais utilizados nos laboratórios de análises clínicas por ser de baixo custo, de boa reprodutividade e aplicável a maioria dos equipamentos dos laboratórios (SACKS et al., 2002).

14. Metodologia para a determinação da frutosamina:

A nova metodologia para a determinação da frutosamina tem como princípio a ligação da glicose aos grupamentos das proteínas formando uma base de schiff (aldimina) que após um rearranjo molecular transforma-se em uma cetoamina estável denominada genericamente frutosamina. Em pH alcalino a frutosamina é convertida à forma enólica, que reduz o nitroazul de tetrazólio(NBT) a uma cor azul púrpura(WATANABE et al., 2007).

15. Parâmetros de referência para a frutosamina

A nova metodologia para a determinação da frutosamina tem como princípio a ligação da glicose aos grupamentos das proteínas formando uma base de schiff (aldimina) que após um rearranjo molecular transforma-se em uma cetoamina estável denominada genericamente frutosamina. Em pH alcalino a frutosamina é convertida à forma enólica, que reduz o nitroazul de tetrazólio(NBT) a uma cor azul púrpura(WATANABE et al., 2007).

16. Hemoglobina glicosilada em gatos

Os valores normais da hemoglobina glicosilada em gatos saudáveis com concentrações de glicose sanguínea persistentemente normais são de 0,9 a 2,5%(Feldman & Nelson, 2004).

17. Frutosamina em gatos

Os valores da frutosamina em sérica em gatos saudáveis com concentração sérica de glicose sanguínea persistentemente normais são de 190 – 365 $\mu\text{mol/L}$ (Feldman & Nelson, 2004).

18. Valores de referência para a hemoglobina glicada e frutosamina em cães sadios

Foram utilizados 100 cães, sendo 28 machos e 72 fêmeas sadios, com níveis glicêmicos normais atendidos pelos médicos veterinários do Hospital Veterinário da UFPR. Os animais selecionados para esse estudo obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: idade de 2 a 8 anos, clinicamente saudáveis e com nível de glicose sanguínea de até 110 mg/dL (Beltrame, 2011).

19. Concentração de hemoglobina glicada e frutossamina em cães saudáveis

Parâmetros/ animais	Machos	Fêmeas	Média geral
Hb glicada (%)	5,23 - 6,97	5,35 – 7,05	6,20 ± 0,85
Frutossamina (µmol/L)	285,40 – 399,80	269,65 – 374,80	327,90 ± 54,39
Glicose (mg/dL)	84,00 – 105,80	82,90 – 107,50	95,10 ± 11,90

Fonte: Beltrame, 2011

20. Fatores que podem afetar os valores da hemoglobina glicada

Conforme Andriolo et al. (2009), os resultados de hemoglobina glicada podem sofrer interferências por diversas patologias, acarretando resultados falsos positivos. A presença de hemoglobinopatias, como a presença de hemoglobina S, C; a anemia por deficiência de ferro, vitamina B12 e folato, níveis elevados de bilirrubina, alcoolismo crônico, entre outros fatores, podem causar resultados alterados do teste de hemoglobina glicada. Como a concentração de HbA1c se encontra diretamente, relacionada com a concentração de eritrócitos, quando fizemos uma leitura dos resultados é necessário saber se existe um quadro de anemia ou policitemia. Animais com anemia terão valores mais baixos de Hb A1c e com policitemia terão falsas elevações (Knottenbeld, 2005).

21. Fatores que podem afetar os valores da frutossamina

As reduções nas proteínas de soro são capazes de provocar, parcialmente, diminuição nos valores de frutossamina. O hipertireoidismo, comum em gatos, aumenta a reposição de proteínas e consequentemente, diminui a concentração de frutossamina, enquanto que em cães com hipotireoidismo podem mesmo apresentar um aumento da sua concentração. A azotemia em cães normoglicêmicos tem também sido associada a um número reduzido de frutossamina, devido à desnaturação da proteína (Knottenbeld, 2005). Variados estudos tem demonstrado que um aumento na concentração de frutossamina, com valores superiores aos limites de referência, só se manifesta, pelo menos 3 a 5 dias após uma hiperglicemia marcada e permanente, sendo esse período ainda mais longo em gatos com hiperglicemia moderada (Reusch, 2010). O índice de frutossamina é dependente da concentração de glicose e proteínas sanguíneas, especialmente

dos níveis de albumina sérica (Bennett, 2002). Portanto, ao enviar o soro ao laboratório, deve-se solicitar além da frutossamina, as dosagens de proteínas séricas, principalmente, a albumina.

22. Algoritmo para uso da frutossamina sérica e sua relação com a glicose sanguínea

Medição da glicose (GS) e frutossamina (FS)				
FS < 400 GS < 180	FS > 400 GS < 180	FS < 400 GS < 60	FS < 400 GS > 180	FS > 400 GS > 180
Controle excelente	Não cumprimento do dono	Regulação excessiva	Hiperglicemia induzida por stress	Controle pobre

Fonte: Bennett, 2002.

23. Considerações finais

O uso da hemoglobina glicada e da frutossamina, juntamente com o uso diário do glicosímetro pelo proprietário sob a orientação do Médico Veterinário são ferramentas que auxiliarão o Clínico no controle da glicemia através da eficácia da terapia com insulina.

Referências

- BATES, H. E., BAIN, P.J.; KRIMER, P. M & LATIMEY, K. S. (2003). Frutosamine measurement in diabetic dogs and cats. Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program, Class of 2003.
- BELTRAME, O.C., 2011. Padronização da metodologia para a determinação das concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada e frutossamina em cães saudáveis, diabéticos e sob insulino-terapia. UFPR, Curitiba.
- BENNETT, N. Monitoring Techniques for diabetes mellitus in dogs and cats. Clinical Techniques in Small Animal Practice, v17, p. 65 – 69, 2002.
- DENNIS J.S.; 1989. Glycosylated hemoglobins in dogs. Compend Contin Educ. Pract. Vet: 11: 717 – 726.
- FELMAN, E. L & Nelson, R. W. (2004). Canine and Feline endocrinology and reproduction (3rd ed.) Missouri: Saunders.
- HOENING, M. (2005). Diabetes mellitus and testing in the dog and cat. In Proceedings 56th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) and 40th Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP): Boston, Massachusetts, USA.
- KANEKO, J.J. (1997). Carbohydrate metabolism and its diseases. In J.J. Kaneko, J.W. Harvey & M. L. BRUSS (ed), Clinical biochemistry of domestic animals. (5thed). (pp. 45-85) V. K.: Academic press.
- KANEKO, J. J.; 2008. Carbohydrate metabolism and its disease. In: Kaneko J. J., Harvey J. W & Bruss M. L, eds. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 6th ed. São Diego: p. 62 – 70
- KNOTTENBELD, C. (2005). Laboratory evaluation of hyperglycaemia and hypoglycaemia. In E. Villiers & L. Blackwood. (ed). BSAVA Manual of canine and feline clinical pathology. (2nd ed) England: BSAVA.

- LAPPOLA A. et al. Enzymatic digestion and mass spectrometry in the study of advanced glycation and products/peptides. *J Am Mass Spectrom*, v.15, p. 496 – 509, 2004.
- RAND, J & MARSHALL, R. (2005). Feline diabetes mellitus. In: C. T. Mooney & M. E. Peterson (ed.), *BSAVA. Manual of canine and feline endocrinology*. (3rded.). (pp. 129 – 141). England:BSAVA.
- REUSH, C. (2010). Feline Diabetes Mellitus. In Ettinger, S. J. & Feldman E.C (Eds.), *Test book of veterinary internal medicine*. (7th ed.). (pp. 1796 – 1816). Philadelphia: WB Saunders.
- SACKS. D.B. Carbohydrates. In: BURTIS, L.A., ASHWORD, E. R.; BRINS, D. E. 4th ed. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St. Louis, Elsevier Saunders 2006. p. 837–901.
- SACKS. D. B., BRUNS, D. E., GOLDSTEIN, D. E., MACLAREN, N.K., McDonald J. M., Parrott, M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin. Chem*. 2002; 48: 436 – 472.
- SACKS, D.B. Hemoglobin variants and hemoglobin A1c analysis: Problem solved? *Clin Chem* 2003; 49: 1245 – 1247.
- ULRICH, P. & CERAMI, A. Protein Glucation Diabetes and Aging. *Recent Progress in hormone research* 2001; 56: 1 – 22.
- WATANABE, D., NAKARA, H., AKAGI, K., Ishii, T., MIZUGUCHI, H., NAGASHIMA, Y., OKANIWA, A. 2004. Oral glucose tolerance test and determination of serum fructosamine level in beagle dog. *Journal Toxicolol Sci*, 29: 33 – 36.