

HEMOGLOBINA GLICOSILADA NO CÃO: INFLUÊNCIA DA HIPERGLICEMIA PROLONGADA  
SOBRE OS NÍVEIS DE HBG ESTÁVEL E INSTÁVEL

Glycosilated Hemoglobin in the Dog: Influence of Prolonged  
Hyperglycemia in the Hemoglobin Stable and Instable Levels

Beatriz Floriano\* e Luiz Carlos Ribeiro Fan\*\*

**RESUMO**

Estudou-se num grupo de cinco cães e nível de hemoglobina capaz de se ligar à glicose, passando de uma forma instável para um rearranjo estável. Verificou-se o período de hiperglicemia necessário para elevar a percentagem do HBG além de seu nível normal. Desta forma, constatou-se que um estado hiperglicêmico com 5 horas de duração é suficiente para elevar a HBG na sua forma instável, a qual retorna ao valor inicial na 5ª hora, após a normalização da glicemia. Ocorreu elevação da HBG na forma estável 5 horas após a elevação da HBG instável, em decorrência do nível hiperglicêmico anterior. Constatou-se também que, no cão, a HBG estável reflete um valor mais preciso por manter-se constantemente elevado após um estado de hiperglicemia mais prolongado que o normal.

UNITERMOS: hemoglobina glicosilada, hiperglicemia, forma estável e instável, cão.

**SUMMARY**

It was studied in five dogs the hemoglobin level able to join the glucose, passed to instable form to stable arrangement. It was verified that the period os hyperglycemia necessary to elevate de glycosilated hemoglobin beyond of its normal level. This form it was constated that the hyperglycemia state with 5 hours of duration is sufficient to elevate the hemoglobin glycosilated in its stable form, which return the inicial value in the 5<sup>th</sup> hour after the elevation of instable form. This occur due to hyperglycemia level prior. It was constated also, what in the dog a hemoglobin glicosilated stable reflect a value more exact for maintain constantly elevated after hyperglycemia

\* Médico Veterinário - Rua João Itiberê, 90 - 80.000-Curitiba, PR.

\*\* Professor Adjunto do Departamento de Clínica de Pequenos Animais do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria - 97.119 - Santa Maria, RS-Brasil. Pesquisador do CNPq.

state more prolonged than normal.

KEY WORDS: glycosilated hemoglobin, hyperglycemia, stable and instable forms, dog.

### INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A hemoglobina glicosilada (HBG) vem sendo estudada e pesquisada já há algum tempo na medicina humana. A determinação desta fração hemoglobínica é útil no diagnóstico e no controle da terapia preconizada na diabetes mellitus.

A HBG eleva-se tanto no homem quanto no cão diabéticos, correspondendo ao nível glicêmico (9).

Em animais normais a glicosilação se faz decorrer da vida do eritrócito. No homem esta formação ocorre ao longo de 120 dias, tempo de vida eritrocitária, num processo lento e não enzimático (3). No diabético há o efeito acumulativo da hiperglicemia (8).

BUN et alii (3) e FLUKIGER & WINTERMALTER (6) referiram em seus trabalhos sobre a combinação da glicose com a porção N-amino-terminal da cadeia beta da hemoglobina A. Esta combinação forma a base de Schiff (aldimina). Durante a circulação do eritrócito a aldimina progride para o rearranjo de Amadori, originando a forma estável da HBG.

GOLDSTEIN et alii (7) e WIDNES et alii (12) caracterizaram duas formas de HBG: uma lábil, ou instável, correspondente à aldimina e uma estável, correspondente ao arranjo de Amadori. A forma lábil caracteriza-se por elevar-se poucas horas após um estado hiperglicêmico mais prolongado. Esta forma instável se desfaz se o eritrócito é lavado e incubado em soro fisiológico, a 37°C durante 4 horas. A forma estável necessita de um tempo maior para se formar, registrando um estado hiperglicêmico mais antigo, permanecendo no eritrócito até que o mesmo seja destruído. Esta forma não se desfaz em soro fisiológico como a lábil.

O nível de HBG não é afetado por pequenas flutuações glicêmicas que ocorrem de hora para hora (1). Para haver alteração na percentagem de HBG é preciso um período de hiperglicemia mais prolongado que o normal, com duração de 8 a 16 horas no eritrócito humano (4). WIDNES et alii (12) afirmaram que hiperglicemia com 6 horas de duração é suficiente para fazer a glicosilação instável no homem e no macaco. SVENDSEN et alii (11) fizeram incubação de eritrócitos humanos em solução rica em glicose, verificando aumento na forma instável após 4 a 6 horas e na forma estável após 18 a 20 horas.

$$\text{HBG \%} = \frac{\text{HBG obtida} \times \text{Ht do animal}}{\text{Ht da amostra incubada}}$$

As leituras das reações bioquímicas foram feitas em fotocolorímetro\*.

## RESULTADOS

Na Tabela 1 verifica-se que o nível glicêmico dos cães chegou a uma média de 116mg/dl durante as 6 horas de tratamento. Sessenta minutos após a última administração de dextrose a glicemia voltou aos níveis normais (77mg/dl). A média de HBG total foi de 8,9% antes do início do tratamento. Houve elevação da mesma, para 11,6%, na 5ª hora, permanecendo constante até a 11ª hora após o início do tratamento. Na 12ª hora a média de HBG total passou a 8,6%. Antes do tratamento a média de HBG estável foi de 5,5%, elevando-se para 7,8% na 10ª hora. A diferença entre HBG total e estável foi de 3,3% antes do tratamento, chegou a 6,0% na 5ª hora, com retorno ao valor de 3,8% na 10ª hora e 0,8% na 12ª hora, após o início do tratamento. O desvio padrão da HBG total foi de  $\pm 1,39\%$  e o da HBG estável  $\pm 0,95\%$ . A análise estatística demonstrou diferenças significativas entre os valores encontrados ( $P < 0,05$ ).

Os dados obtidos estão melhor representados na Figura 1, onde se observa graficamente as variações da HBG total e estável associadas à variação do nível glicêmico.

## DISCUSSÃO

De acordo com os resultados, constatou-se uma diferença significativa entre os valores de HBG total, proveniente de eritrócitos não lavados e incubados em soro fisiológico. Estes dados são importantes e devem ser considerados quando se fizer dosagem de HBG no cão. Através do tratamento do eritrócito pela lavagem em soro fisiológico e incubação do mesmo a 37°C, por 4 horas, obteve-se um valor que reflete com exatidão a forma estável da HBG. Sem qualquer tratamento no eritrócito consegue-se a HBG total que consta das formas estável e instável. A forma instável mostra as variações mais recentes da glicemia. Estes resultados estão de acordo com GOLDSTEIN et alii (7) e WIDNESS et alii (12), que relataram as formas instável e estável da HBG.

\* FOTOCOLORÍMETRO METRONIC - M2 INSTRUMENTOS CIENTÍFICOS LTDA. Rua Marquês de Abranches, 185 - Loja 202 - Rio de Janeiro, RJ.

TABELA 1. Efeito da hiperglicemia induzida pelo dextrosol, sobre a glicolisação da hemoglobina.

Tempo em horas	Glicemia em mg/dl	HbG % total	HbG % estável	Diferença entre total e estável %
0	77	8,9 <sup>a</sup>	5,6 <sup>c</sup>	3,3
1	105	8,7 <sup>a</sup>	5,6 <sup>c</sup>	3,1
3	115	9,0 <sup>a</sup>	5,6 <sup>c</sup>	3,4
5	120	11,5 <sup>b</sup>	5,5 <sup>c</sup>	6,0
6*	135	11,5 <sup>b</sup>	5,5 <sup>c</sup>	6,0
7	95	11,6 <sup>b</sup>	5,6 <sup>c</sup>	6,0
8	78	11,5 <sup>b</sup>	5,6 <sup>c</sup>	5,9
10	78	11,6 <sup>b</sup>	7,8 <sup>d</sup>	3,8
12	78	8,6 <sup>a</sup>	7,8 <sup>d</sup>	0,8

\*Houve ingestão de dextrosol (1,5g/kg) a intervalos de 30 minutos nas seis primeiras horas.

OBS.: letras diferentes demonstram diferença estatística (DMS,  $P < 0,05$ ).

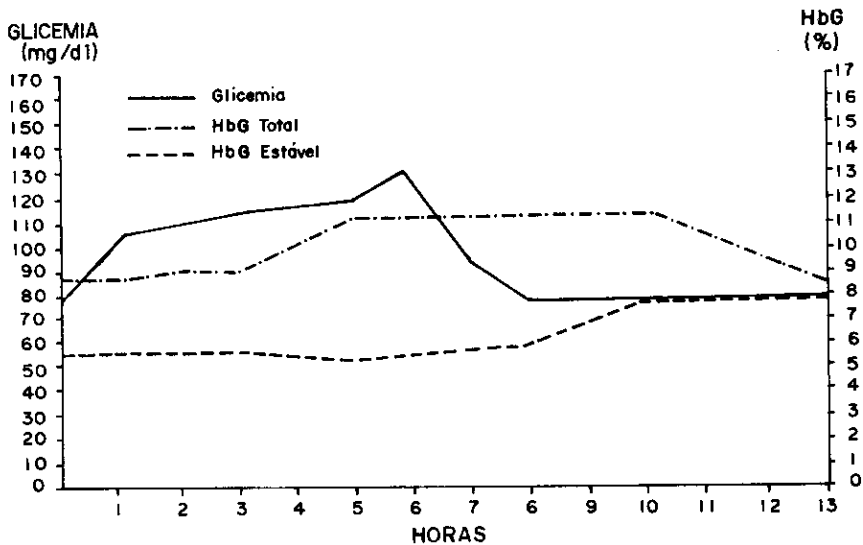


FIGURA 1. Representação gráfica da glicolisação da hemoglobina e da curva glicêmica, na ingestão de 1,5g/kg de dextrosol a cada 30 minutos, durante 6 horas seguidas. Ocorre estado de hiperglicemia até 6 horas após o início do tratamento. A HbG total eleva-se na 5ª hora, enquanto a HbG estável volta ao normal até a 12ª hora, ou seja, após 5 horas de normoglicemia.

No tratamento com dextrose promoveu-se um nível glicêmico médio de 116mg/dl, onde o pico foi de 135mg/dl na 6ª hora de tratamento (ver tabela). Ficou bem caracterizado um estado de hiperglicemia de acordo com BENJAMIN (2) e COLES (5). Na 5ª hora de hiperglicemia houve um aumento considerável estatisticamente de HBG total, passando de 8,9 a 11,6%. Achados idênticos foram observados no homem por SVENDSEN et alii (11), com relato de glicosilação entre 4 e 6 horas após o início de um estado hiperglicêmico. Estes dados, porém, diferem dos encontrados por BUNN et alii (4) que cita um período de 8 a 16 horas.

### CONCLUSÕES

1. A glicosilação na forma instável requer um período de 5 horas de hiperglicemia para ultrapassar seu valor normal.
2. A estabilização da glicosilação ocorre 5 horas após a elevação da forma instável, independente da glicemia nesse momento.
3. No cão a HBG estável é mais precisa por refletir níveis glicêmicos menos recentes, tornando interessante a lavagem e incubação do eritrócito em soro fisiológico, antes da dosagem da HBG.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ATKINS, C.E. Alterações na homeostase da glicose em cães neonatais e jovens: hiperglicemia. *Cães & Gatos*, 1(2):14-8, 1985.
02. BENJAMIN, M.M. *Patologia Clínica Veterinária*. México. Ed. Continental, 1962. 355p.
03. BUNN, H.F.; HANEY, D.N. & GALLOP, P.M. Further identification of de nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A<sub>1c</sub>. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 67(1):103-9, 1975.
04. BUNN, H.F.; GABBAY, K.H. & GALLOP, P.M. The of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, 200(7):21-7, 1978.
05. COLES, H.E. *Veterinary clinical pathology*. Philadelphia Saunders, 1984. 455p.
06. FLUCKIGER, R. & WINTERHALTER, K.L. In vitro sintesis of hemoglobin A<sub>1c</sub>. *FEBS LETTERS*, 71(2):356-60, 1976.
07. GOLDSTEIN, D.E.; PETH, S.B.; ENGLAND, J.D.; HESS, R.L. & COSTA, J. Effects of acute changes in blood glucose on HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes*, 29(8):623-8, 1980.
08. KOENIG, R.J.; PETERSON, C.M.; JONES, R.L.; SAUNDEK, C.; LEHRMAN, M. & CERAMI, A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A<sub>1c</sub> in diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 295(8):417-44, 1976.
09. MAHAFFEY, E.A. & CORNELIUS, L.M. Glicosilated hemoglobin in diabetic and non diabetic dogs. *JAVMA*, 180(6):635-7, 1982.

10. SMITH, J.E.; WOOD, P.A. & MOORE, K. Evaluation of a colorimetric method for canine glycosylated hemoglobin. *Am. J. Vet. Res.*, 43(4):700-1, 1982.
11. SVENDSEN, J.S.; CHRISTIANSEN, J.S.; SOEGAARD, V.; WELLINDER, B.S. & NERUP, J. Rapid changes in chromatographically determined haemoglobin A<sub>1c</sub> induced by short-term changes in glucose concentration. *Diabetologia*, 19(1):130-6, 1980.
12. WIDNES, J.A.; ROGLER-BROWN, T.L.; McCORNICK, K.L.; PETZOLD, K.S.; SUSA, J.B.; SCHWARTZ, H.C. & SCHWARTZ, R. Rapid fluctuations glycohemoglobin (hemoglobin A<sub>1c</sub>) related to acute changes in glucose. *J. Lab. Clin. Med.*, 95(1):386-94, 1980.
13. WOOD, P.A. & SMITH, J. Glycosylated hemoglobin and canine diabetes mellitus. *JAVMA*, 176(1):1267-8, 1980.