

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULA ROTHBARTH SILVA

**RELAÇÃO ENTRE O 1,5 ANIDROGLUCITOL E HBA<sub>1c</sub> NO CONTROLE DA  
GLICEMIA DE PACIENTES DIABÉTICOS**

CURITIBA

2016

PAULA ROTHBARTH SILVA

**RELAÇÃO ENTRE O 1,5 ANIDROGLUCITOL E HBA<sub>1c</sub> NO CONTROLE DA  
GLICEMIA DE PACIENTES DIABÉTICOS**

Artigo apresentado junto ao Curso de Especialização em Análises Clínicas, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Mauren Isfer

CURITIBA

2016

## RESUMO

O *diabetes mellitus* é um distúrbio crônico, que acomete quase 12 milhões de brasileiros, e tem como principal característica a hiperglicemia. Uma glicemia descontrolada pode causar inúmeros prejuízos à qualidade de vida do paciente e acarretar uma série de outras doenças, sendo esse o principal motivo da mortalidade. O diagnóstico do diabetes se dá pela dosagem de glicose em jejum, pela glicose 2 horas após sobrecarga de 75g de glicose e pela dosagem de hemoglobina glicosilada. Sintomas de hiperglicemia com glicose casual superior a 200mg/dL também confirmam o diagnóstico. O controle da glicemia do paciente é extremamente importante para retardar o aparecimento das complicações causadas pela hiperglicemia. Na necessidade de novos marcadores para o diagnóstico do diabetes, descobriu-se o 1,5-Anidroglucitol (1,5AG). O 1,5AG é uma molécula que possui estrutura semelhante à da glicose, provém da dieta e possui uma reabsorção tubular competitiva com a glicose nos rins. Essa competição ajuda no controle da glicemia uma vez que a glicose estando alta no sangue a filtração tubular aumenta fazendo com que haja uma diminuição plasmática de 1,5AG, tornando a molécula um marcador em potencial da glicemia. O diabetes tipo 2, segundo os estudos realizados até o momento, é o que mais se beneficia do uso do 1,5AG. Pacientes tipo 1 possuem picos de hipoglicemia mais constantes e grávidas diabéticas possuem sua reabsorção tubular alterada durante o período gestacional. O objetivo do presente estudo foi fazer um levantamento bibliográfico sobre o 1,5AG.

Palavras-chave: Diabetes. 1,5 Anidroglucitol. Hemoglobina Glicosilada.

## ABSTRACT

Diabetes is a chronic disorder that affects nearly 12 million Brazilians, and it is characterized by hyperglycemia. Uncontrolled glycemia can cause extreme damage to the patient's quality of life and lead to many other diseases that are responsible for the highest mortality rates within this profile. The diagnosis of diabetes is made by dosing the fasting glucose, the glucose 2 hours after the overhead of 75g of glucose and by the glycosylated hemoglobin test. Hyperglycemia symptoms with casual glucose greater than 200 mg / dL also confirm the diagnosis. Controlling the patient's blood glucose is extremely important to delay the onset of complications caused by hyperglycemia. In need of new markers for this purpose it was discovered the 1.5-anhydroglucitol (1,5AG). The 1,5AG molecule presents a similar structure compared to glucose, comes from the diet, and has competitive tubular glucose reabsorption by the kidney. This competition helps to control blood glucose: as glucose in the blood is high, the tubular filtration increases as well as the plasmatic 1,5AG decreases, thereby making this molecule a potential blood glucose marker. Type 2 diabetes, according to the studies conducted so far, showed the best benefits from the use of 1,5AG. Type 1 patients have more constant hypoglycemia peaks and diabetic pregnant women have their tubular reabsorption changed during pregnancy. The aim of this study was to review the literature on the 1,5AG.

Keywords: Diabetes. 1.5 anhydroglucitol. Glycosylated hemoglobin.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 ASPECTOS GERAIS

O Diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico crônico que tem como principal característica a hiperglicemia. A hiperglicemia pode ter diversas causas como a deficiência de produção de insulina pelo pâncreas, resistência à insulina ou ambas (1, 3, 13).

A alta mortalidade e morbidade dos pacientes diabéticos é decorrente das complicações causadas pela doença. Essas complicações podem ser microvasculares, sendo a retinopatia, nefropatia e neuropatia as mais comuns, ou macrovasculares, como ateromas e eventos trombóticos (1, 2, 7).

O controle rigoroso da glicemia afeta o desenvolvimento e velocidade com que as complicações do diabetes irão progredir. O grau do controle glicêmico no paciente diabético é avaliado pela dosagem de glicose em jejum, pela hemoglobina glicosilada e pelo teste oral de tolerância a glicose (TOTG). Quanto mais cedo for feito o diagnóstico do diabetes, melhor será o prognóstico do paciente (2).

Estima-se que cerca de 382 milhões de pessoas em todo o mundo tem a doença, e no Brasil quase 12 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos tem diabetes. Os estudos multicêntricos sobre a prevalência de diabetes realizado no país são geralmente restritos ao diabetes tipo 1 pois possuem manifestações clínicas iniciais mais características e definidas (3).

### 1.2 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES

A classificação atual do diabetes baseia-se na etiologia da doença e dividem-se em quatro classes: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), diabetes *mellitus* gestacional e outros tipos específicos de diabetes *mellitus* (3).

### 1.2.1 Diabetes *mellitus* tipo 1

O DM1 representa 5 a 10% dos casos, principalmente em crianças e adolescentes, e é caracterizado pela deficiência de insulina causada pela destruição das células  $\beta$  do pâncreas. Na maioria dos casos essa destruição é de caráter autoimune, porém nem todos possuem caráter imune, portanto são classificados como idiopáticos. Os anticorpos anti-ilhotas, anti-GAD e anti-insulina são bons marcadores de auto-anticorpos. A forma idiopática da doença não apresenta autoimunidade contra as células  $\beta$  e não apresentam ligação com os haplótipos do sistema HLA. É comum o desenvolvimento de cetoacidose e existe uma variação no grau de deficiência de insulina (2, 3).

### 1.2.2 Diabetes *mellitus* tipo 2

O DM2 corresponde a 90-95% dos casos e resulta na deficiência de secreção e ação da insulina. Os pacientes tipo 2 geralmente apresentam sobrepeso ou obesidade e só apresentam cetoacidose quando associada a outras condições, como por exemplo infecções. A dificuldade do diagnóstico está no fato de que a maioria dos pacientes não apresentam sintomas clássicos e diferentemente do DM1, o diagnóstico não é realizado por meio de indicadores específicos, uma vez que o DM2 não existe exames específicos (2, 3).

### 1.2.3 Diabetes gestacional

É caracterizado diabetes gestacional a intolerância à glicose que ocorre com o início ou o diagnóstico realizado durante a gravidez. Pode ocorrer uma resistência à insulina ou disfunção de células  $\beta$ , que é progressiva e inicia-se no primeiro trimestre e progride até o final da gestação com níveis glicêmicos semelhantes aos encontrados em pacientes diabéticos tipo 2. No Brasil, cerca de 7% das complicações durante a gestação são causadas pela hiperglicemia gestacional (3).

Os valores de referência para a triagem de diabetes gestacional são diferentes aos dos pacientes com outros tipos de diabetes. O procedimento

diagnóstico padrão para esse grupo de pacientes é o teste de tolerância oral à glicose. O valor de corte para a glicose em jejum é 110mg/dL e a glicose após 2h com sobrecarga de 75g de glicose é de 140mg/dL (2, 20).

#### 1.2.4 Outros tipos de Diabetes

Pertencem a esse grupo todos os casos menos comuns de diabetes cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica desses casos é bastante variável e dependem de uma alteração primária, como defeitos genéticos da função das células  $\beta$ , defeitos genéticos da ação da insulina e outras condições (3).

Diabetes causadas por doenças exógenas ao pâncreas, como fibrose cística, e induzidas por drogas ou compostos químicos também são enquadradas nessa categoria (5).

A TABELA 1 detalha os tipos de diabetes e suas classificações genéticas.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DE OUTROS TIPOS DE DIABETES

DEFEITOS GENÉTICOS NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA	INDUZIDO POR MEDICAMENTOS OU AGENTES QUÍMICOS
MODY 1 (defeitos no gene HNF4A)	Determinadas toxinas
MODY 2 (defeitos no gene GCK)	Pentamidina
MODY 3 (defeitos no gene HNF1A)	Ácido nicotínico
MODY 4 (defeitos no gene IPF1)	Glicocorticoides
MODY 5 (defeitos no gene HNF1B)	Hormônio tireoidiano
MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1)	Diazóxido
Diabetes Neonatal Transitório	Agonistas beta-adrenérgicos
Diabetes Neonatal Permanente	Tiazídicos
DM mitocondrial	Interferon
Outros	Outros
DEFEITOS GENÉTICOS NA AÇÃO DA INSULINA	INFECÇÕES
Resistência à insulina do tipo A	Rubéola congênita
Leprechaunismo	Citomegalovírus
Síndrome de Rabson-Mendenhall	Outros
DM lipoatrófico	FORMAS INCOMUNS DE DM AUTOIMUNE
Outros	Síndrome de Stiff-Man
DOENÇAS DO PÂNCREAS EXÓCRINO	Anticorpos antirreceptores de insulina
Pancreatite	Outros
Pancreatectomia ou trauma	OUTRAS SÍNDROMES GENÉTICAS POR VEZES ASSOCIADAS A DM
Neoplasia	Síndrome de Down
Fibrose cística	Síndrome de Klinefelter
Pancreatopatia fibrocalculosa	Síndrome de Turner
Outros	Síndrome de Wolfram
ENDOCRINOPATIAS	Ataxia de Friedreich
Acromegalia	Coreia de Huntington
Síndrome de Cushing	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Endocrinopatas	Distrofia miotônica
Glucagonoma	Síndrome de Prader-Willi
Feocromocitoma	Outros
Somatostinoma	
Aldosteronoma	
Outros	

MODY: maturity onset diabetes of the young.

FONTE: Novas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014/2015

### 1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de diabetes é estabelecido através da presença de hiperglicemia no plasma do paciente, além dos sinais e sintomas clínicos apresentados (6).

Em 1997 foram estabelecidos diretrizes para padronizar as dosagens e valores diagnósticos assim como o controle glicêmico do paciente. Esses critérios foram aprovados pela Organização Mundial de Saúde e são utilizados na prática laboratorial até hoje. Houve uma atualização dessas diretrizes em 2009 e foi incluído o uso da hemoglobina glicosilada como auxiliar no diagnóstico da doença (6).



Os exames utilizados para diagnóstico são a glicose em jejum ( $\geq 126\text{mg/dL}$ ), a glicose após 2h com sobrecarga de 75g de glicose ( $\geq 200\text{mg/dL}$ ) e hemoglobina glicosilada ( $\geq 6,5\%$ ) (2, 6). Sintomas de hiperglicemia com dosagem de glicose casual  $\geq 200\text{mg/dL}$  também é considerado como critério diagnóstico do diabetes tipos 1 e 2 (2).

A glicemia em jejum é a avaliação mais utilizada para o controle glicêmico do paciente e reflete os valores mais baixos da glicose e sofre a menor variabilidade do dia. A dosagem de glicose após a sobrecarga de glicose ou a glicose pós-prandial têm sido consideradas equivalentes no que diz respeito ao significado fisiopatológico. A hiperglicemia pós-prandial ocorre quando os níveis de glicose no sangue aumentam para valores acima do que é considerado normal ( $180\text{ mg/dL}$ ) após uma refeição (2, 7).

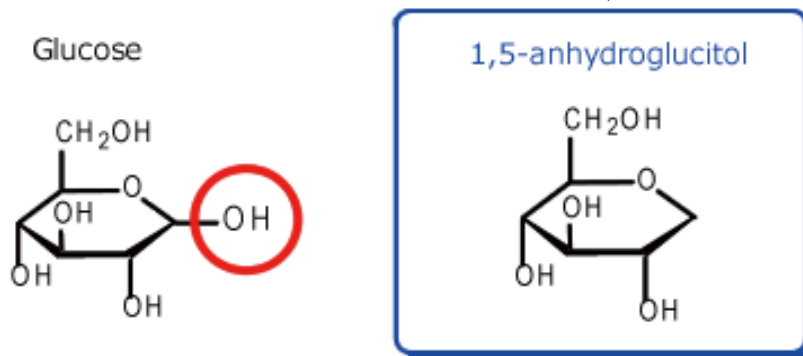
A hemoglobina glicosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) é utilizada como uma medida do índice glicêmico do paciente em um período de 2-3 meses. É o melhor marcador validado em estudos epidemiológicos para predizer o risco de hiperglicemia e, conseqüentemente, das complicações da doença. Contudo, esse parâmetro não informa sobre as importantes flutuações da glicemia, onde as crises hiperglicêmicas acabam sendo compensadas pelas crises hipoglicêmicas (2).

Um novo biomarcador que está sendo avaliado para controle de glicemia pós-prandial e sua associação a outros biomarcadores usados no controle glicêmico é o 1,5 anidroglucitol. Esse marcador é específico para controle de glicemia pós-prandial e picos hiperglicêmicos que o paciente pode apresentar nas duas semanas anteriores a dosagem (2, 4, 15).

#### 1.4 O 1,5 ANIDROGLUCITOL

O 1,5 anidroglucitol (1,5AG) é um poliol de estrutura semelhante à glicose, exceto pela deleção de uma hidroxila. A FIGURA 1 mostra as moléculas de glicose e de 1,5AG e o círculo vermelho aponta a diferença molecular entre as duas estruturas (2, 8, 9).

FIGURA 1 - ESTRUTURA QUÍMICA DA GLICOSE E DO 1,5 ANIDROGLUCITOL



FONTE: Adaptado de Fushimi Pharmaceutical Co

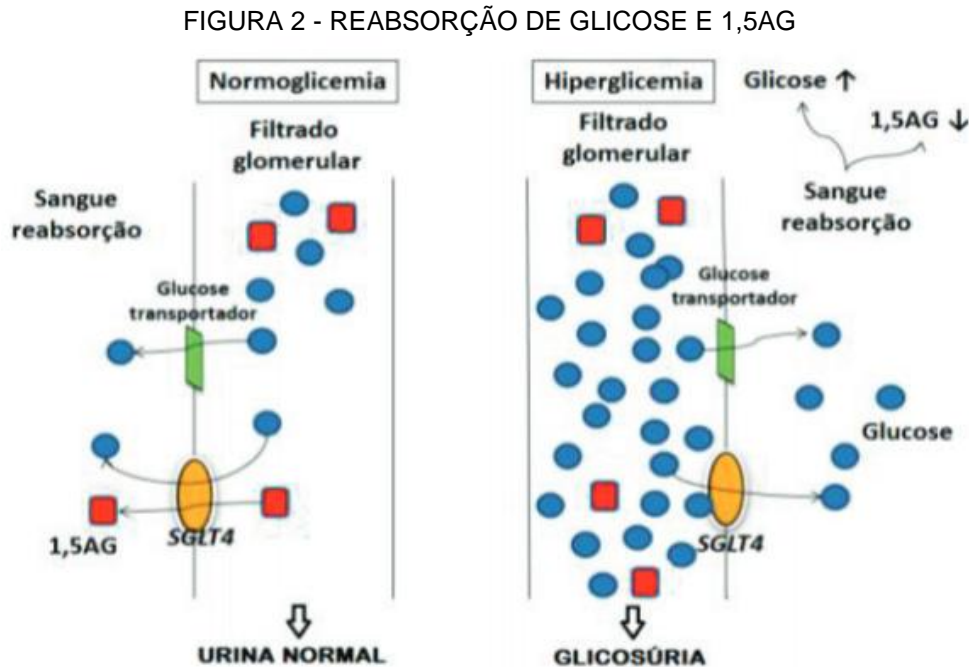
A estrutura do 1,5AG foi identificada em 1943 e a sua presença foi detectada no sangue, plasma e no líquido. Origina-se principalmente da dieta, encontrada em cereais, carnes de gado e porco e em grãos de soja que contém níveis relativamente altos de 1,5AG. Existe também a hipótese de que o 1,5AG seja sintetizado em pequena quantidade pelo organismo (2, 10).

Sua função fisiológica e o seu metabolismo não estão bem definidos. A concentração é mantida constante no organismo, apesar da fonte ser quase que exclusivamente dietética, devido ao pool mantido no organismo, por não ser metabolizada e possuir tempo de meia vida longo (2, 4).

O 1,5AG é filtrado pelos rins e possui 99% de reabsorção tubular. Quando as concentrações glicêmicas ultrapassam o limiar renal, ocorre redução das concentrações plasmáticas de 1,5AG, uma vez que sua reabsorção tubular é inibida competitivamente pela glicose. A concentração de 1,5AG plasmática está diretamente relacionada ao limiar de filtração renal. Pacientes não diabéticos possuem uma concentração de 1,5AG constante no sangue e um armazenamento estável nos tecidos já pacientes diabéticos possuem níveis significativamente mais baixos. Os valores de 1,5AG fornecem uma informação sensível e analítica do controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 1 e 2 (2, 4, 10, 12, 13, 15).

O sangue é filtrado nos rins e no túbulo distal acontece a reabsorção de glicose e de 1,5AG, fazendo assim com que essas duas moléculas apareçam em pouca quantidade na urina. Quando o paciente diabético tem uma crise hiperglicêmica, a glicose tem preferência pelo transportador e é reabsorvida em maior quantidade do que o 1,5AG, fazendo assim com que os níveis

plasmáticos de 1,5AG caíam. A FIGURA 2 mostra o que acontece no túbulo proximal com as reabsorções de glicose e 1,5AG em condições normais e de hiperglicemia (11).



FONTE: Adaptado de Humberto Abrão Laboratório

O valor de referência usado para o 1,5AG em plasma de indivíduos saudáveis é entre 14,4 a 30,2 mg/L, em pacientes com diabetes podem variar de 0,9 a 26,6mg/L a dosagem desse marcador (16).

A dosagem de 1,5AG pode ser feita por diversas metodologias como espectrometria de massa, cromatografia e enzimático-colorimétrico. Quando usado os métodos cromatográficos, a dosagem de 1,5AG apresenta duas etapas, a primeira é a remoção dos interferentes, no caso a glicose, e a segunda é a dosagem em si de 1,5AG. O fabricante GlycoMark é um método enzimático-colorimétrico é vendido comercialmente para a dosagem do 1,5AG. Essa metodologia expõe a amostra primeiro à ação da glucoquinase, eliminando assim a interferência das moléculas de glicose transformando-as em glicose-6-fosfato e depois é feita a dosagem da 1,5AG (10, 18).

## 1.5 RELAÇÃO ENTRE A HbA<sub>1c</sub> E O 1,5 ANIDROGLUCITOL

A hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) é uma estimativa da média da glicemia do paciente nos últimos três meses, mas não é capaz de indicar a variação dos picos glicêmicos durante esse período. Já o 1,5AG indicam episódios glicêmicos em jejum e pós-prandial por um período de até duas semanas. Quanto menor for a dosagem de 1,5AG, maior é o pico glicêmico do paciente. A importância da identificação dessas flutuações glicêmicas ajuda a melhorar a qualidade de vida do paciente e a postergar os problemas decorrentes da hiperglicemia (14, 15).

Um estudo realizado em 2005 com 130 pacientes diabéticos do tipo 2 que realizaram exames de glicose pós-prandial, 1,5AG e HbA<sub>1c</sub>, mostrou que, com uma hemoglobina glicosilada acima de 6,5% os pacientes apresentam níveis uniformemente mais baixos de 1,5AG (0,9 a 14,7 mg/L), demonstrando assim níveis glicêmicos acima do limiar renal para glicose. Os pacientes que apresentaram níveis normais para HbA<sub>1c</sub>, mostraram uma variabilidade de 2,0 a 29,0 mg/L. Essa diferença nos resultados entre os pacientes com HbA<sub>1c</sub> normais pode ser explicada pela variação da glicose pós-prandial de cada indivíduo (7).

Em outro estudo foi dosado o 1,5AG de 76 pacientes com diabetes tipo 2 que tinham uma HbA<sub>1c</sub> em torno de 7,1%. Os grupos do estudo eram divididos de acordo com o tipo de terapia que os pacientes faziam uso. O primeiro grupo fazia uso de hipoglicemiantes orais, o segundo grupo utilizava insulina convencional ou por último os pacientes faziam uso de múltiplas injeções diárias de insulina. O grupo de pacientes que faziam uso de múltiplas injeções de insulina apresentaram menores variações de glicemia, picos hiperglicêmicos dificilmente passavam de 180mg/dL e os picos hipoglicêmicos menores que 70mg/dL. Entre os outros grupos houve uma boa relação entre os picos glicêmicos e os níveis de 1,5AG apesar da hemoglobina glicosilada ser similar (18).

A hipoglicemia ocorre com mais frequência em diabéticos tipo 1 do que DM2. É importante acompanhar os picos hipoglicêmicos dos pacientes porque essas variações de glicemia também afetam a qualidade de vida e as complicações causadas pelas flutuações da glicose. Um estudo realizado com

dezessete pacientes diagnosticados com diabetes tipo 1 tratados com várias injeções diárias de insulina foram utilizados para avaliar a eficácia do 1,5AG como biomarcador para o DM1. Esses pacientes tiveram a glicose monitorada com um sistema contínuo durante um período base e após duas semanas e também tiveram a 1,5AG e a HbA<sub>1c</sub> dosadas (19).

Esse estudo mostrou que mais da metade dos pacientes apresentaram severa hiperglicemia (>400mg/dL), assim como uma severa hipoglicemia (<70mg/dL) quando analisadas pelo sistema de monitoramento contínuo de glicose. Os níveis de 1,5AG foram extremamente baixos com uma média de 3,8µg/mL, sugerindo uma variação glicêmica severa (19).

## 1.6 DIABETES GESTACIONAL E O 1,5AG

Um estudo realizado com 38 grávidas, que não apresentavam diabetes, tiveram o 1,5AG dosados após a sobrecarga de 75g de glicose. Dezesseis mulheres não apresentaram glicosúria e tiveram o 1,5AG entre 9,0-12,9mg/L, e as que apresentaram glicosúria tiveram seus valores de 1,5AG entre 4,9-9,2mg/L. As pacientes que apresentaram glicosúria não apresentaram valores elevados de glicose no sangue. Os pesquisadores atribuíram essa variação de 1,5AG entre as pacientes grávidas e a normoglicemia das pacientes que apresentaram glicosúria pela mudança de absorção renal que ocorre com as gestantes, fazendo assim com que o uso de 1,5AG seja limitado para esse tipo de paciente (7).

Em contrapartida, um outro estudo realizado com pacientes grávidas, dividiu-as em cinco grupos, sendo um grupo controle e um grupo para cada período gestacional, mostrou que os níveis de 1,5AG decaem significativamente com o progresso da gravidez. O 1,5AG foi capaz de discriminar as gestantes saudáveis e as diabéticas que se encontravam entre 13-23 semanas de gestação (4).

## 1.7 CONCLUSÃO

O 1,5AG é uma alternativa em relação aos exames disponíveis hoje para o controle glicêmico de curto prazo, associado a HbA<sub>1c</sub>, principalmente em pacientes diabéticos que aparentam ter um bom controle da hemoglobina glicosilada. É um exame que apresenta melhores resultados em pacientes com diabetes tipo 2, por apresentarem picos de hiperglicemia, ao contrário dos pacientes tipo 1 que apresentam mais frequentemente picos de hipoglicemia. Já para pacientes gestantes que acabam desenvolvendo diabetes gestacional não é um exame indicado para controle, uma vez que, as pacientes apresentam uma variação na reabsorção tubular renal e influenciando a reabsorção tubular da glicose e do 1,5AG (7, 17, 18).

## REFERÊNCIAS

1. RANG, Humphrey P.; DALE, Maureen M. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, p.397- 409.
2. BORITZA, Kátia Cristina. **1,5 Anidroglucitol e controle glicêmico em pacientes com Diabetes mellitus tipo 1,2 tipo 2 e gestacional**. Curitiba, 2012.143f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná
3. Novas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014/2015
4. REGO, Fabiane G. de M. et al. **1,5 Anhydroglucitol serum concentration as a biomarker for screening gestational diabetes in early pregnancy**. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v.52, n.8, p. 179-181, 2014.
5. Association, American Diabetes. **Standards of Medical Care in Diabetes**, The Journal of clinical and applied research and education *Diabetes Care*. Volume 38, Supplement 1, 2016.
6. SACKS, David B. et al. **Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus**. *Diabetes Care*, v.34, n.6, p.61-99, 2011.
7. CHRISTENSEN, Brian L., WILLIAMS, Mary. **Assessing postprandial glucose using 1,5-anhydroglucitol: An integrative literature review**. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, v.21, n.10, p. 542-547, 2009.
8. YABUUCHI, Masahiko et al. **Simple Enzymatic Method for Determining 1,5-Anhydro-D-glucitol in Plasma for Diagnosis of Diabetes Mellitus**. *Clinical Chemistry*, v.35, n.10, p. 2039-2043, 1989.
9. ANSOROL®. Fonte: Fushimi Pharmaceutical Co. <<http://www.fushimi.co.jp/english/anhydroglucitol/index2.html>> Acesso em: 23 jan 2016
10. WOLF, Bryan A., FRATTALI, Anne L. **1,5-Anhydroglucitol: a Novel Serum Marker for Screening and Monitoring Diabetes Mellitus?** *Clinical Chemistry*, v.40, n.11, p.1991-1993, 1994.
11. Humberto Abrão Laboratório. **1,5 anidroglucitol (1,5-AG): um novo teste no controle da glicemia**. Disponível em: <<http://www.humbertoabrao.com.br/wp-content/uploads/2015/03/15-anidroglucitol.pdf>> Acesso em: 23 jan 2016
12. SCHINDHELM, Roger K. **Association of 1,5-Anhydroglucitol and 2-h Postprandial Blood Glucose in Type 2 Diabetic Patients**. *Diabetes Care*, v.31, n.11, 2008.

13. YAMANOUCHI, Toshikazu. et al. **Comparison of 1,5-Anhydroglucitol, HbA1c and Fructosamine for Detection of Diabetes Mellitus**. Diabetes, v.40, n.1,p. 52-57,1991.
14. GlycoMark. Technical Resources. Disponível em: <<http://www.glycomark.com/technical-resources/>> Acesso em: 09 mar 2016
15. GlycoMark. The GlycoMark Test. Disponível em: <<http://www.glycomark.com/the-glycomark-test-2/>> Acesso em: 09 mar 2016
16. DWORACKA, Marzena et al. **Plasma anhydro-D-glucitol (1,5-AG) as an indicator of hyperglycemic excursions in pregnant women with diabetes**. Diabetic Medicine, v.23,n.2,p.171-175,2005.
17. Sonora Quest Laboratories. GlycoMark: **Help patients manage diabetes better**.
18. BUSE, John B et al. **Serum 1,5-Anhydroglucitol (GlycoMark™): A short-term Glycemic Marker**. Diabetes Technology & Therapeutics, v.5, n.3, p.355-363, 2003.
19. SEOK, Hannah, et al. **1,5-Anhydroglucitol as a Useful Marker for Assessing Short-Term Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes**. Diabetes & Metabolism Journal, v.35,n.1, p.164-169, 2011.
20. DETSCH, Josiane, et al. **Marcadores para o diagnóstico e tratamento de 924 gestações com diabetes melito gestacional**. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, v.55, n.6, p.389-398, 2011.