



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

INES LOPES ANTUNES

***UTILIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA NO
DIAGNOSTICO DA DIABETES MELLITUS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO**

DEZEMBRO/2012

UTILIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA NO DIAGNÓSTICO DA DIABETES MELLITUS

Inês Lopes Antunes

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

ines_edd@hotmail.com

Rua Senhora dos Remédios Lote E'1 1.º esquerdo, 6300-590 Guarda

ÍNDICE

Índice.....	3
Resumo/Abstract.....	4
Introdução.....	7
Materiais e métodos.....	8
Desenvolvimento.....	9
Definição e Classificação da Diabetes Mellitus.....	9
Evolução do diagnóstico da Diabetes Mellitus ao longo do tempo.....	10
A Hemoglobina Glicada no Diagnóstico da Diabetes Mellitus.....	17
O que é a Hemoglobina Glicada?.....	17
A utilidade diagnóstica da hemoglobina Glicada:.....	19
Vantagens do uso da Hemoglobina Glicada no Diagnóstico da Diabetes Mellitus.....	24
Desvantagens da utilização da hemoglobina Glicada como método diagnóstico.....	29
A utilidade da hemoglobina glicada no diagnóstico de hiperglicémia intermédia.....	39
A utilidade da hemoglobina glicada no diagnóstico de Diabetes e da pré-diabetes em crianças e adolescentes.....	43
A utilização combinada da determinação da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada como método diagnóstico.....	45
Discussão.....	47
Conclusão.....	48
Bibliografia.....	50

RESUMO/ABSTRACT

RESUMO

Introdução: A hemoglobina glicada (HbA1c) resulta de uma reacção não enzimática e irreversível entre a glicose plasmática e a hemoglobina. Tendo os eritrócitos uma semi-vida de aproximadamente 120 dias, a determinação da HbA1c reflecte o nível de controlo metabólico desse período.

Desenvolvimento: Em Janeiro de 2010, a American Diabetes Association (ADA) reconheceu que um valor de HbA1c igual ou superior a 6,5% podia ser usado como método diagnóstico da Diabetes Mellitus. Defende ainda que um valor maior ou igual a 5,7% estabelecia o diagnóstico de hiperglicémia intermédia.

Com base na posição da ADA e numa recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) no mesmo sentido, em Janeiro de 2011, a Direcção Geral de Saúde (DGS) emitiu uma norma, *“Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus”*, onde a HbA1c é incluída como método de diagnóstico. Em Setembro de 2011, a DGS emitiu outra norma, *“Prescrição e determinação da hemoglobina glicada A1c”*, que veio reforçar esta ideia salientando que deve ser privilegiada a determinação da glicemia em jejum para este fim. É reforçada a recomendação da OMS, que valores inferiores a 6,5% não devem ser considerados para definir hiperglicémia intermédia.

A utilização da HbA1c como método diagnóstico apresenta várias vantagens nomeadamente: não ser necessário o indivíduo estar em jejum, o valor não ser alterado por factores agudos e menor variabilidade intraindividual.

Como desvantagens salienta-se o maior custo, a possível interferência de certas comorbilidades, a dificuldade na definição do ponto de corte para diferentes populações e o facto de ainda não estar disponível mundialmente.

Objectivo: Elaboração de uma revisão bibliográfica, a fim de comparar vantagens e desvantagens da determinação da HbA1c no diagnóstico da Diabetes Mellitus aos métodos de diagnóstico usados até agora; conhecer a influência de algumas comorbilidades na determinação da HbA1c e salientar que as diferenças étnicas devem ser consideradas.

Conclusões: A decisão de optar pela utilização da HbA1c para estabelecer o diagnóstico da Diabetes, deverá ser tomada por cada país individualmente tendo em consideração a disponibilidade do equipamento necessário, a presença de um controlo da qualidade dos testes, as características da população local e a possibilidade de suportar os custos.

Palavras-Chave

Diabetes Mellitus, Hemoglobina Glicada, diagnóstico, glicemia em jejum, PTGO

ABSTRACT

Introduction: The glycated hemoglobin (HbA1c) results from a nonenzymatic and irreversible reaction between plasma glucose and hemoglobin. As the erythrocytes have a half-life of about 120 days, the determination of HbA1c reflects the level of metabolic control that period.

Development: In January 2010, the American Diabetes Association (ADA) recognized that a value of HbA1c of 6,5%, or larger, could be used as a diagnostic method of Diabetes Mellitus. It also argues that a value greater than or equal to 5,7% established diagnosis of intermediate hyperglycemia.

Based on this position and a recommendation issued by the World Health Organization (WHO), in January 2011, the Directorate General of Health (DGH) issued a rule, "*Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*", where HbA1c is included as a diagnostic method. In September 2011, DGH issued a new standard, "*Prescription and*

determination of glycated hemoglobin A1c," which reinforces that idea stressing that priority should be given to determination of fasting plasma glucose for this purpose. It reinforced the WHO recommendation that values less than 6.5% should not be considered to define intermediate hyperglycaemia.

This diagnostic method has several advantages: fasting is not necessary, the value will not be altered by acute factors and lower intraindividual variability of the test.

However, there are some disadvantages: higher cost, the possibility that certain co morbidities can influence results obtained, the difficulty in defining the *cut-off* for different populations, and that is not yet available in all countries.

Objective: Development of a literature review, comparing the advantages and disadvantages of determination HbA1c in the diagnosis of Diabetes Mellitus in relation to other methods; determinate the influence of some co morbidities related with the determination of HbA1c; note that the differences ethnic must be considered when using this test.

Conclusions: The decision to use the HbA1c should be taken by each country individually, taking into consideration the availability of the necessary equipment, the presence, at a national level, of quality control tests, characteristics of the local population and the ability to bear the costs.

Keywords

Diabetes Mellitus, Glycated Hemoglobin, diagnosis, fasting glucose, OGTT

INTRODUÇÃO

Cedo na história da Diabetes se percebeu que esta patologia era potencialmente fatal estabelecendo-se por isso a necessidade de estabelecer o diagnóstico o mais precocemente possível.

Da determinação da presença de açúcar na urina passa depois a ser usado como método de diagnóstico o doseamento da glucose sanguínea.

Desde 1965 que a Organização Mundial de Saúde (OMS) se dedica à elaboração de normas relativas aos critérios de diagnóstico e à classificação da Diabetes Mellitus. Este tema tem sido alvo de grande controvérsia.

Em Portugal, a Direcção Geral de Saúde (DGS) tem acompanhado e seguido as normas de diagnóstico estabelecidas pela OMS. Em Janeiro de 2011 foi recomendada, em Portugal, a utilização da hemoglobina glicada (HbA1c), como método de diagnóstico da doença. Até então este teste era apenas utilizado para monitorização do controlo metabólico após diagnóstico já estabelecido.

Este tema está ainda longe de ser consensual, surgindo daqui a importância deste trabalho, em que se faz uma revisão cuidada dos métodos de diagnóstico da Diabetes Mellitus ao longo do tempo, apontando-se as vantagens e desvantagens relativas de cada um, contemplando também as diferenças étnicas e etárias.

Com este intuito foram revistos sessenta e seis artigos obtidos através do motor de pesquisa “Pubmed” com os itens de pesquisa “Diabetes mellitus/diagnosis” and “Hemoglobin A, Glycosylated” nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola, publicados desde 2000.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre o tema supracitado com base em 66 artigos obtidos no Pubmed, com os itens de pesquisa “Diabetes mellitus/diagnosis” and “Hemoglobin A, Glycosylated” nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola, desde 2000.

DESENVOLVIMENTO

Definição e Classificação da Diabetes Mellitus

De acordo com a OMS, em “*Use of Glycated Haemoglobina (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*”, define-se Diabetes Mellitus como uma doença metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicémia crónica, com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas devido a deficiências na secreção da insulina, da sua acção ou de ambos.

Segundo a norma da DGS “*Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*”, emitida em Janeiro de 2011, que segue os critérios definidos pela OMS, podemos classificar a Diabetes em quatro tipos fundamentais: tipo1, tipo2, gestacional e tipos específicos.

A Diabetes tipo 1 constitui 5 a 10% do total de casos da doença sendo mais comum na infância e adolescência. Resulta de uma destruição das células β pancreáticas mediada, na maioria dos casos, por um processo auto-imune (Diabetes tipo 1 auto-imune). Decorrente da destruição destas células, há insulopenia marcada revelando-se a insulino-terapia essencial à sobrevivência dos doentes. Na Diabetes tipo 1 auto-imune, são detectáveis marcadores de destruição imunológica, nomeadamente anticorpos contra os ilhéus Langerhans (ICA), anti-insulina (IAA) e contra a descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD). Estes anticorpos estão presentes em 85 a 90% dos indivíduos aquando do diagnóstico. Há uma predisposição genética para esta destruição auto-imune também relacionada com factores ambientais ainda não totalmente esclarecidos. Nos casos em que não se consegue identificar o processo imunológico supracitado opta-se pela designação de Diabetes tipo 1 idiopática.

Cerca de 90% dos casos de Diabetes correspondem ao tipo 2, caracterizado por insulopenia relativa, acompanhada de maior ou menor grau de insulino-resistência. Este tipo está muitas vezes associado a obesidade, hipertensão e dislipidémia. A obesidade, por si só,

provoca e agrava a resistência à insulina principalmente se tem uma distribuição essencialmente abdominal. Na maioria dos casos, o início deste tipo de Diabetes é assintomático pois os valores de glicemia são, geralmente, insuficientes para causar sintomatologia sendo normalmente detectada em exames de rotina. A cetoacidose não é comum.

Diabetes gestacional corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose detectada pela primeira vez durante a gravidez.

Nos outros tipos específicos da Diabetes estão incluídos os defeitos genéticos das células β e da acção da insulina, as doenças do pâncreas exócrino, a Diabetes induzida por químicos ou fármacos e endocrinopatias diversas.

Na publicação da OMS “*Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia*” são definidos dois estados intermédios de alteração de homeostase da glicose: a anomalia da glicemia em jejum e a tolerância diminuída à glicose. Estas são designadas por hiperglicémia intermédia e representam uma situação de risco acrescido de desenvolver a doença.

De referir ainda que a prevalência da Diabetes, principalmente do tipo 2, tem aumentado muito nas últimas décadas tendo-se tornado um importante problema de saúde pública (Drzewoski & Drozdowska, 2010). A International Diabetes Federation (IDF) estima que cerca de 366 milhões de pessoas em todo o Mundo tenham Diabetes Mellitus e prevê-se que, em 2030, este número terá aumentado para os 552 milhões.

Evolução do diagnóstico da Diabetes Mellitus ao longo do tempo

A Diabetes Mellitus começou por ser diagnosticada através da detecção de glucose na urina (Sacks, 2011). Pensa-se que as primeiras tentativas de quantificar açúcares na urina tenham sido feitas por Francis Home, um médico de Edimburgo, apesar de geralmente serem

atribuídas a Matthew Dobson (Home et al, 2004). Há cerca de 2500 anos constatou-se que as formigas eram atraídas pela urina dos doentes diabéticos o que comprovava a presença de grandes quantidades de glucose na mesma. Nos séculos XVIII e XIX, o diagnóstico fazia-se ingerindo um pouco de urina do indivíduo e avaliando o seu sabor mais ou menos doce.

Há cerca de um século começaram a ser desenvolvidos testes laboratoriais para quantificar a glucose no sangue.

O diagnóstico laboratorial da doença baseado em determinações da glicemia começou por se basear numa prova de tolerância oral de glucose. Só mais tarde se foi implementando a quantificação da glicemia em jejum para fazer o diagnóstico da doença.

Desde 1965 que a OMS se dedica à elaboração de normas sobre os critérios de diagnóstico da Diabetes.

Em 1979, a National Diabetes Data Group (NDDG) apresentou, pela primeira vez, os critérios de diagnóstico da Diabetes Mellitus (Aguilar, 2001). Estes critérios incluíam (1) glucose plasmática em jejum (de no mínimo 8 horas) com valor igual ou superior a 140 mg/dL (2) glucose plasmática duas horas após sobrecarga oral de 75g de glucose diluída em 300 mL de água (Prova de Tolerância Glucose Oral - PTGO) com valor igual ou superior a 200 mg/dL. (3) valor de glicemia igual ou superior a 200 mg/dL aquando da determinação casual da mesma na presença dos sinais e sintomas típicos da doença (poliúria, polidipsia, perda de peso, eventualmente coma). Definiu-se ainda tolerância diminuída à glucose quando, pós PTGO, eram obtidos valores compreendidos entre 140 e 200 mg/dL.

Na década de 80, com a evolução do conhecimento da etiologia da doença e do desenvolvimento das complicações da mesma, nomeadamente as vasculares, tornou-se imperioso fazer uma remodelação dos critérios de diagnóstico da Diabetes Mellitus. Deste modo, começaram a ser publicadas várias normas da ADA e da OMS. Com o objectivo de fazer uma revisão e otimizar os critérios de diagnóstico da doença, criaram-se dois grupos de

trabalho: um da OMS designado “W.H.O. consultation” e um da ADA que foi denominado “Expert Committee” que, apesar de independentes, trabalhavam em paralelo havendo mesmo elementos comuns aos dois grupos, o que representou uma mais-valia contribuindo para uma grande semelhança nas novas recomendações de diagnóstico.

Em 1985, a OMS apresentou critérios de diagnóstico bastante semelhantes aos apresentados pela NDDG em 1979.

Verificava-se, no entanto, que apenas 25% dos doentes com valor de glicémia após PTGO igual ou superior a 200 mg/dL tinham também um valor alterado de glicémia em jejum (Gross et al, 2002).

Estudou-se então a relação entre o valor de glicémia em jejum, o valor da PTGO e o desenvolvimento de complicações microvasculares nomeadamente retinopatia. Vários estudos surgiram neste âmbito, nomeadamente os realizados em Índios Pima, Egípcios e na população Americana, avaliada pelo *III National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III*. Com base nestes estudos, a ADA veio recomendar a utilização de um valor de glicémia em jejum de 126 mg/dL como *cut-off* pois seria o valor a partir do qual se registava um considerável aumento da retinopatia e que correspondia ao valor de PTGO de 200 mg/dL. De facto, foi conclusão do grupo de trabalho da ADA que uma glicemia pós PTGO igual ou superior a 200 mg/dL era adequado para determinar o aparecimento de retinopatia; contrariamente, um valor de glicemia em jejum de 140 mg/dL estava notoriamente acima do ponto a partir do qual começava a haver o aumento de incidência de retinopatia (Kirkman & Kendall, 2011). Mais concluiu que usando a determinação da glicemia em jejum, um maior número de pessoas ficava por diagnosticar comparativamente a quando se fazia o diagnóstico através da PTGO. Por seu turno, a OMS haveria de chegar a idêntico resultado concluindo que o valor de glicemia em jejum 126 mg/dL (7 mmol/L) era mais adequado no diagnóstico

da doença por ter uma melhor correlação com o desenvolvimento de complicações da doença, nomeadamente retinopatia (figura 1).

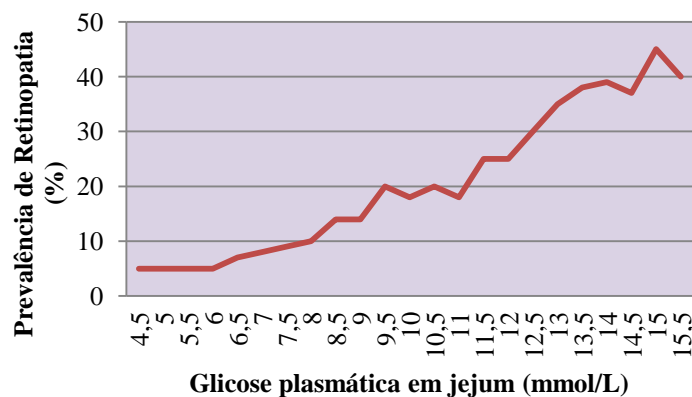


Figura 1 - Prevalência de Retinopatia por intervalo de glicemia plasmática em jejum. (Adaptado de "Use of Glycated Haemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus, OMS, 2011)

Deste modo, o diagnóstico da Diabetes Mellitus passou a ser mais baseado na relação existente entre a glicemia e a probabilidade de se desenvolverem complicações da doença. Começou então a especular-se que a HbA1c, reflectindo o grau de exposição à glucose nos três meses prévios, poderia estar relacionada com o desenvolvimento de complicações pelo que poderia ser uma mais-valia como método de diagnóstico (Kilpatrick et al, 2009).

Em 1997, o grupo de trabalho da ADA, emitiu a primeira publicação de carácter definitivo sobre os novos critérios de diagnóstico da Diabetes salientando que este deveria ser fundamentado essencialmente no valor da glicemia em jejum por ser um teste mais económico e fácil de realizar. Assim sendo, a ADA apresenta os novos critérios de diagnóstico, a saber: (1) valor de glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL; (2) valor de glicemia igual ou superior a 200 mg/dL após PTGO; (3) determinação ocasional da glicemia igual ou superior a 200 mg/dL na presença de sintomas. Outra alteração foi o conceito de glucose plasmática de jejum alterada para valores de glicemia iguais ou superiores a 110 mg/dL e inferiores a 126 mg/dL. Salienta-se ainda que, na presença de um valor de glicemia compatível com o diagnóstico da doença, este deve ser confirmado por uma nova

determinação num dia diferente, excepto se se tratar de uma descompensação aguda. A PTGO tem particular importância quando se obtém um valor de glicémia em jejum alterada, permitindo um esclarecimento da situação. Estes critérios foram posteriormente adoptados pela OMS em 1999 na publicação *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications*.

Em 2002, a DGS emitiu uma circular normativa apresentando os mesmos critérios de diagnóstico apresentados pela OMS três anos antes. Definem-se ainda dois estádios intermédios: tolerância diminuída à glicose (TDG) quando a glicémia em jejum é inferior a 126 mg/dL e a glicémia às 2 horas após a PTGO está compreendida entre 140 e 200 mg/dL e anomalia de glicémia em jejum (AGJ) quando o valor obtido é igual ou superior a 110 e inferior a 126 mg/dL.

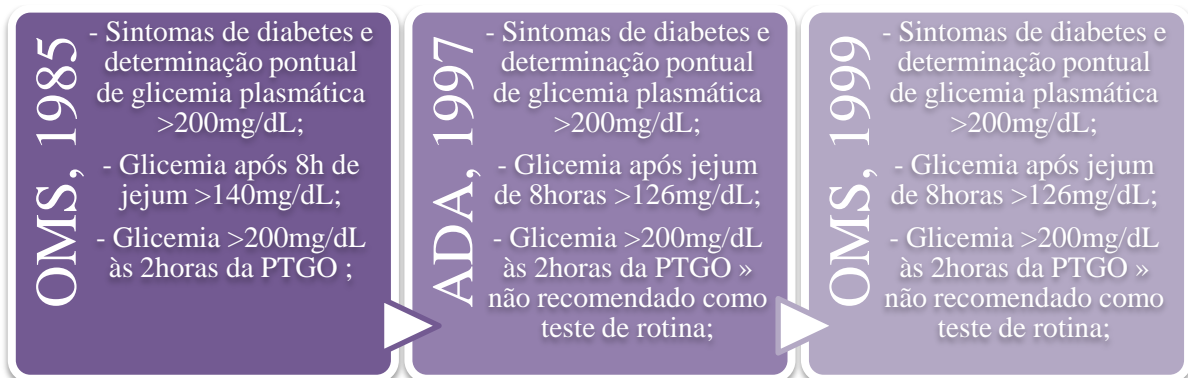


Figura 2 - Critérios de Diagnóstico de Diabetes (adaptado de Aguilar, 2001).

No entanto, estudos posteriores despertaram a ideia de que a diabetes era uma doença subdiagnosticada. Em 2008, cerca de 30% da população diabética dos Estados Unidos da América (EUA) não estaria diagnosticada (Saudek et al, 2008). Por outro lado, 25% dos doentes nos EUA já tinha retinopatia ou microalbuminúria à data do diagnóstico, evidenciando que este teria sido tardio. De facto, apesar de nas últimas décadas se ter conseguido reduzir este tempo, o diagnóstico da doença continua a ocorrer anos depois do

início da mesma (Kramer et al, 2010). A ideia de que seria necessária uma mudança nos critérios de diagnóstico de modo a conseguir identificar a doença mais precocemente e de forma mais eficaz ganhou progressivamente dimensão. Começou então a ponderar-se cada vez mais a possibilidade de se utilizar a HbA1c no diagnóstico da doença. Nas recomendações feitas pela OMS em 1997 a utilização da HbA1c como critério de diagnóstico tinha sido recusada essencialmente por duas razões: a baixa sensibilidade do teste e o facto de estar incorrectamente uniformizado.

Estes critérios foram revistos em 2003 pela OMS mas não sofreram significativas alterações. No entanto, nesse mesmo ano, a ADA veio propor que o diagnóstico de hiperglicémia intermédia deveria ter como limite inferior o *cut-off* de 100 mg/dL. Este acontecimento veio despertar a OMS e a IDF para a ideia de que era necessária uma revisão dos critérios de diagnóstico da doença.

Em Novembro de 2005 o grupo de trabalho OMS/IDF publicou “*Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate hyperglycemia*” em que foram feitas as seguintes recomendações: (1) o diagnóstico da doença deve continuar a ser baseado no valor de glicémia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL; (2) a PTGO deve continuar a ser usada como método de diagnóstico da doença uma vez que a determinação isolada da glicémia falha em cerca de 30% dos casos de Diabetes ainda não diagnosticada e é o único método capaz de identificar os indivíduos com tolerância diminuída à glicose devendo ser requerida em todos os indivíduos com níveis de glicose iguais ou superiores a 110 mas inferiores a 126 mg/dL; (3) a definição de hiperglicémia intermédia não sofreu qualquer alteração; (4) o termo normoglicémia deve ser usado para definir os indivíduos com baixa probabilidade de desenvolver a doença e suas complicações isto é, indivíduos com valores de glicémia inferior à usada na definição de hiperglicémia intermédia. Evidencia-se novamente a ideia de que a HbA1c não deve ser usada como método de diagnóstico essencialmente por três razões: a

medição da HbA1c ainda não estava disponível em vários países, falta de consistência global das medições e ainda o facto de haver patologias capazes de afectar significativamente o resultado obtido nomeadamente anemia e anomalias da hemoglobina.

Em Janeiro de 2010, a ADA recomendou o uso do doseamento da HbA1c no diagnóstico da Diabetes afirmando que um valor igual ou superior a 6,5% era patognomónico da doença; acrescenta ainda que, um valor igual ou superior a 5,7%, estabelece o diagnóstico de hiperglicémia intermédia. Em 2011, a OMS emitiu uma publicação, *“Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus”*, onde veio também reconhecer a utilização da HbA1c como método de diagnóstico da Diabetes Mellitus sendo recomendado o *cut-off* de 6,5%; no entanto, é salientada a ideia que valores inferiores a 6,5% não devem ser usados no diagnóstico da hiperglicémia intermédia. Ressalva-se que de um valor inferior a 6,5% não exclui a presença da doença que pode vir a ser confirmada usando outros métodos diagnósticos (Tuomilehto, 2011).

Deste modo, até esta data, o diagnóstico da doença fora sempre baseado na demonstração de concentrações elevadas de glucose, primeiro na urina e mais tarde no sangue pelo que, a introdução da HbA1c como possível método de diagnóstico da doença, representou uma drástica mudança (Sacks, 2009).

Com base nesta recomendação da OMS, a DGS emitiu uma nova norma, em Janeiro de 2011, *“Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus”*, introduzindo a HbA1c como critério diagnóstico da doença. Deste modo, um valor igual ou superior a 6,5% passou a ser suficiente para estabelecer o diagnóstico da doença também em Portugal. Os restantes critérios não sofreram qualquer alteração. Salienta-se a ideia de que o diagnóstico não deve ser fundamentado num único teste, devendo o mesmo ser repetido dentro de uma a duas semanas no caso da não normalidade do primeiro valor obtido. É reforçada a ideia de que se deve recorrer apenas a um parâmetro para diagnosticar a doença mas, no caso de se ter

procedido a uma avaliação simultânea da glicémia em jejum e da HbA1c, se ambos os valores obtidos forem diagnósticos, este fica estabelecido; se um resultado for anormal deve ser repetida a análise desse parâmetro numa segunda análise. O diagnóstico de hiperglicémia intermédia (TDG e AGJ) não sofreu qualquer alteração.

Relativamente ao rastreio da doença é de referir que a recomendação da ADA é que um teste de diagnóstico para detectar Diabetes Mellitus tipo 2 seja aplicado a qualquer indivíduo com excesso de peso ou obeso e que tenha um ou mais factores de risco para o desenvolvimento da doença. Na ausência de todos estes critérios, se o indivíduo tiver mais do que 45 anos deve ser rastreado imediatamente para a doença.

Contrariamente à Diabetes tipo 2, a diabetes tipo 1 geralmente não acarreta grandes problemas de diagnóstico dado que se apresenta habitualmente de forma aguda, fortemente sintomática e com concentrações de glicose plasmática extremamente elevadas.

A Hemoglobina Glicada no Diagnóstico da Diabetes Mellitus

O que é a Hemoglobina Glicada?

A HbA1c é uma glicoproteína que resulta de uma reacção não enzimática entre a glicose plasmática e o grupo amina terminal de um resíduo de valina na cadeia β da hemoglobina. Deste modo, todos os indivíduos, independentemente de serem ou não diabéticos, têm um determinado valor de HbA1c. Segundo um estudo feito na população dos EUA, o valor médio de HbA1c em não diabéticos é 5,57% (Mazurek et al, 2010). Sendo a reacção independente de controlo enzimático, a percentagem de HbA1c no plasma vai depender apenas da concentração de glicose no sangue, do intervalo de tempo em que houve exposição da hemoglobina à glicose e ainda do tempo de semi-vida dos eritrócitos. Em situações normais, o tempo de semi-vida dos eritrócitos é, aproximadamente, 120 dias. Quer

isto dizer que, quanto maior for a concentração de glicose no sangue e quanto mais duradoura for, maior vai ser a percentagem de HbA1c.

Foi isolada dos restantes tipos de hemoglobina em 1958 numa coluna de cromatografia tendo sido reconhecida como sendo uma glicoproteína cerca de uma década depois. Em 1969 foi descrito que esta glicoproteína estava aumentada nos indivíduos com Diabetes Mellitus, de forma proporcional ao nível de glicemia. Estabeleceu-se assim uma relação entre a HbA1c e os valores médios de glicose plasmática nos meses precedentes (Lapolla et al, 2011).

O seu processo de formação foi descrito pela primeira vez em 1975 e um ano depois postulou-se que poderia ser usada como método de avaliação do controlo metabólico em indivíduos diabéticos. Foi em 1977 que a HbA1c começou a ser usada com esse fim (Zemlin, et al, 2011).

Simultaneamente, o *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* e o *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)* demonstraram uma ligação entre o nível de controlo metabólico, em termos de HbA1c, e o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares confirmando assim a possibilidade de usar a HbA1c para avaliar o controlo metabólico dos indivíduos com a doença. Desde então, a maioria dos centros, incluíram objectivos específicos de níveis de HbA1c a atingir com a instituição de terapêutica (Little & Rohlfing, 2011). De uma maneira geral e, dependendo dos centros em questão, é definido um bom controlo metabólico quando se obtêm valores de HbA1c entre 6,5 a 7% (Little, 2010).

Assim sendo, a HbA1c é o método padrão para avaliar o controlo metabólico em pessoas com diabetes. Segundo a DGS, baseada nas recomendações feitas pela OMS neste sentido, a HbA1c deve ser determinada semestralmente em doentes com bom controlo metabólico podendo ser realizada com uma maior frequência em indivíduos que fizeram alterações à terapêutica recentemente ou que não atingiram os objectivos terapêuticos.

Ressalta que deve ser sempre garantido um intervalo mínimo de três meses entre duas determinações de HbA1c. A determinação da HbA1c é, desta forma, de extrema importância para orientar a terapêutica e estabelecer eventuais ajustes à mesma (Schlindhelm et al, 2010)

A utilidade diagnóstica da hemoglobina Glicada:

Desde há muitos anos que surgiu a noção de que a Diabetes Mellitus é uma doença subdiagnosticada. Segundo uma publicação do IDF em 2011, só na Europa, haverá cerca de 19 milhões de pessoas com diabetes por diagnosticar. Como já foi referido, aquando do diagnóstico, cerca de 25% dos doentes apresentam complicações conhecidas da doença, nomeadamente microvasculares, reflexo de uma prolongada exposição prévia a hiperglicémia (Harbuwono, 2011). Estima-se que o tempo médio entre o início da doença e o seu diagnóstico seja de sete anos (Cohen et al, 2010). Aliando estes factos ao conhecimento do processo de formação da HbA1c e o seu papel na avaliação do controlo metabólico dos indivíduos diabéticos, começou a ser cada vez mais ponderada a utilização da HbA1C no diagnóstico da doença. Hoje sabe-se que a relação existente entre glucose e retinopatia é tão forte para a HbA1c como o é para os testes de determinação da glicemia. Segundo a publicação da OMS de 2011, a HbA1c tem sensibilidade e especificidade em prever retinopatia igual ou praticamente igual à glicose plasmática em jejum.

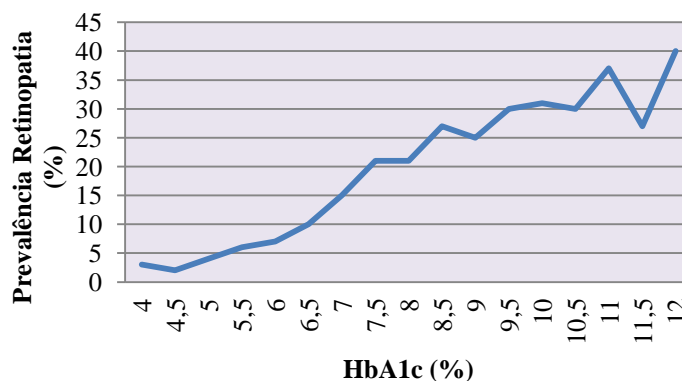


Figura 3 - Prevalência de Retinopatia por interbalço de HbA1c. (Adaptado de "Use of Glycated Haemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus", OMS, 2011)

Foi em 1997 que a ADA salientou pela primeira vez esta associação existente entre o aumento da HbA1c e a presença de retinopatia afirmando que esta relação é semelhante à que tinha sido previamente estabelecida com a PTGO.

Alguns autores afirmam que, a hiperglicémia é um factor de risco cardiovascular independente, para as mulheres mas não para os homens, por mecanismos ainda não esclarecidos. Afirmam ainda que, o nível de HbA1c e o valor de glicemia pós PTGO estavam associada à possibilidade de desenvolvimento de doença cardiovascular, o que não se verifica com a glicemia em jejum (Cederberg, et al., 2010)

O *International Expert Committee* composto por membros da ADA, da *European Association for the Study of Diabetes* e da IDF recomendou então que a Diabetes tipo 2 devia ser diagnosticada, em qualquer pessoa, com um confirmado valor de HbA1c igual ou superior a 6,5% sem ser necessário recorrer à glicemia em jejum (Kilpatrick, et al, 2009). Acrescenta-se ainda que os critérios baseados na glicémia devem continuar a ser usados nos indivíduos em que a determinação da HbA1c possa ser inapropriada. Este valor *cut-off* de 6,5% garantiria uma especificidade de cerca de 99% e uma sensibilidade de, aproximadamente, 44%.

A utilização da HbA1c como método de diagnóstico da Diabetes Mellitus prende-se essencialmente com uma tentativa de superar as principais limitações inerentes ao diagnóstico baseado nas determinações da glicemia em jejum e da PTGO. Deste modo, são de seguida apontadas algumas das principais limitações dos métodos de diagnóstico usados até agora bem como alguns pontos que foram determinantes na escolha do doseamento da HbA1c como método diagnóstico da Diabetes.

Principais desvantagens apontadas à determinação da glicemia em jejum

A determinação da glicemia em jejum avalia, de uma maneira geral, a capacidade de secreção basal de insulina pelas células β do pâncreas capaz de inibir a produção hepática de glucose (Drzewoski et al, 2010).

A determinação da glicemia em jejum é o método mais usado para diagnosticar a Diabetes Mellitus apresentando, no entanto, várias desvantagens.

Num estudo que incluiu 685 indivíduos sem diagnóstico de Diabetes Mellitus estabelecido, inseridos na base de dados do *NHANES III*, constatou-se que apenas cerca de 70% dos que tinham uma glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, mantinham este valor compatível com o diagnóstico da doença numa segunda medição, feita duas semanas depois (Sacks, D; 2011). Esta variabilidade resulta essencialmente de três factores explicados de seguida.

Primeiro, é de referir a variabilidade biológica. De facto, a glicemia em jejum varia entre diferentes indivíduos saudáveis (variabilidade interindividual) mas também dentro do próprio indivíduo de dia para dia (variabilidade intraindividual); estudos sugerem que a variabilidade interindividual seja aproximadamente 12,5% e a variabilidade intraindividual esteja compreendida entre 5,7 e 8,3%.

Em segundo lugar, a variação pré analítica. De facto, existem situações que podem alterar a glicemia do indivíduo como a prática de exercício, infecções agudas e a alimentação nos dias prévios. Por outro lado, o jejum de oito horas nem sempre é cumprido. É ainda de referir que a glucose pode ser quantificada na totalidade da amostra de sangue, no soro ou no plasma, sendo que a ADA recomenda este último, mas vários laboratórios, fazem a determinação na totalidade da amostra o que pode condicionar aumentos na ordem dos 11% do valor de glicemia no plasma. A fonte de sangue usada pode também interferir com o

resultado. De facto, a concentração da glucose capilar pode ser 20 a 25% maior do que a concentração venosa da mesma.

O terceiro e último factor é a variação analítica inerente ao próprio teste laboratorial do qual é de salientar a precisão e a exactidão, que indica a proximidade do resultado de um teste com o valor real no indivíduo. Alguns autores defendem mesmo que este constitui o grande problema do mesmo.

As vantagens e desvantagens da glicemia plasmática em jejum como método diagnóstico da Diabetes encontram-se resumidas na tabela 1.

Foram fundamentalmente estas limitações, aliadas à noção de que a Diabetes era subdiagnosticada e muitas vezes com diagnóstico tardio, que motivaram a investigação da possibilidade de serem usados outros métodos para diagnosticar a doença.

Glicémia Plasmática em Jejum	
Vantagens <ul style="list-style-type: none">- Disponível universalmente;- Baixo custo;- Necessária uma única amostra;	Desvantagens <ul style="list-style-type: none">- Jejum mínimo de 8 horas;- Variação diurna;- Grande variabilidade biológica;- Instabilidade da amostra;- Glicémia no total da amostra não corresponde à plasmática;- Vários factores são capazes de alterar a glicemia;- Reflecte homeostasia da glucose daquele momento;

Tabela 1 Glicémia plasmática em jejum para diagnóstico da Diabetes. (Adaptado de Sacks, 2011)

Principais desvantagens apontadas à PTGO

Em primeiro lugar, há que salientar que, contrariamente à determinação da glicémia em jejum, a PTGO consegue avaliar, para além da secreção basal de insulina, a resposta das células β pancreáticas ao aumento da glucose plasmática, reflectindo a eficiência com que um

determinado indivíduo a consegue metabolizar. Deste modo, a PTGO será o método *gold standart* para estabelecer o diagnóstico da Diabetes; no entanto, a glicémia em jejum é um teste mais barato, fácil de realizar e mais conveniente para os doentes pelo que é mais usada na prática clínica (Li, et al., 2011).

Está descrito que pode haver um aumento da glicemia pós prandial antes de haver alteração significativa no nível da glicemia em jejum, nomeadamente em casos de insulinoresistência marcada. Deste modo, facilmente se depreende que a PTGO fornece uma estimativa da probabilidade do indivíduo vir a desenvolver a doença.

São, no entanto, várias as desvantagens a apontar a este método de que motivaram uma progressiva diminuição do seu uso em detrimento da glicemia em jejum, a saber: (1) exige uma cuidadosa preparação por parte do doente, o que muitas vezes leva a resultados erróneos, nomeadamente: [1a] nos três dias precedentes deve fazer uma dieta não restritiva, isto é, com mais de 150 g de hidratos de carbono por dia e a habitual actividade física; [1b] jejum mínimo de oito horas antes da realização do exame; [1c] não fumar nesse período de tempo; [1d] informar sobre qualquer factor susceptível de afectar a medição; (2) tal como na glicemia em jejum, vários factores podem afectar a medição como sejam fármacos, situações de stress agudo, infecções, exercício físico fora do habitual do doente, entre outras; (3) está descrita uma variabilidade intraindividual ainda mais alta do que para a determinação da glicemia em jejum; (4) a prova é de preço mais elevado e ainda (5) de referir as mesmas variações analíticas inerentes ao próprio teste laboratorial já apontadas para a determinação da glicemia em jejum.

As vantagens e desvantagens da PTGO como método diagnóstico da Diabetes encontram-se resumidas na tabela 2.

PTGO	
Vantagens - Sensível indicador do risco de desenvolver Diabetes; - Marcador precoce de alteração da homeostase da glucose;	Desvantagens - Pouca reprodutividade; Grande custo do teste; - Exige cuidada preparação do indivíduo; - Prova demorada e inconveniente; - Potencialmente influenciável por muitos fármacos; - Instabilidade da amostra

Tabela 2 PTGO no diagnóstico da Diabetes. (Adaptado de Sacks, 2011)

Vantagens do uso da Hemoglobina Glicada no Diagnóstico da Diabetes Mellitus

Várias vantagens são apontadas ao uso da HbA1c comparativamente aos métodos anteriores. Estas encontram-se resumidas na tabela 3.

Uma delas, já referida, tem que ver com o próprio motivo que motivou a procura de novos métodos de diagnóstico para a Diabetes. Estima-se que cerca de 30 a 40% das pessoas com diabetes não tenham diagnóstico estabelecido. Alguns estudos sugerem que a HbA1c consegue diagnosticar um maior número de doentes e, consequentemente, fazer diagnósticos mais precoces e iniciar prontamente terapêutica, que nessa altura é mais efectiva na prevenção de complicações (Mitka, 2009). Por exemplo, um estudo em Málaga, Espanha, que investigou 2144 indivíduos sem diagnóstico estabelecido de Diabetes (definindo diabetes se HbA1c igual ou superior a 6,5% e hiperglicémia intermédia se compreendida entre 6,0 e 6,4% inclusive) concluiu que, se fosse necessário escolher apenas um desses métodos, a HbA1c conseguiria diagnosticar quase duas vezes mais indivíduos do que a glicemia em jejum (3,0% vs. 1,7%). Defendem por isso que a utilização da HbA1c como método de diagnóstico, permite detectar mais casos de diabetes, aumentando a população a ser submetida a uma intervenção (Bernal-Lopez et al., 2011).

Uma outra vantagem tem que ver precisamente com o jejum, fundamental a uma correcta interpretação do resultado obtido no teste da glicemia capilar em jejum e na PTGO. O jejum mínimo exigido é de oito horas, ora, isto é inteiramente dependente do doente e acredita-se que a maioria não o cumpre. Por outro lado, uma significativa percentagem de doentes potencialmente diabéticos, não faz a análise precisamente devido ao jejum e eventual necessidade de absentismo laboral. Para o doseamento da HbA1c não é necessário jejum, o que representa uma vantagem apontada comparativamente ao doseamento da glicemia (Kumar et al., 2010). Esta vantagem constitui uma das apontadas como tendo maior realce pela OMS, na sua publicação de 2011.

A HbA1c consegue dar uma melhor ideia de hiperglicémia crónica do que duas medições, quer de glicemia em jejum quer PTGO, intervaladas no tempo (Bonora & Tuomilehto, 2011). De facto, estas duas medições necessárias para confirmar o diagnóstico da Diabetes, podem ser falaciosas e incapazes de descrever um estado de hiperglicémia crónica e uma entidade clínica tão complexa como a Diabetes.

Por outro lado, o nível de HbA1c não é alterado por situações agudas como a prática de exercício físico e especiais cuidados com a dieta nos dias anteriores à realização do teste diagnóstico. Também intercorrências agudas, como por exemplo infecções, podem condicionar um estado de hiperglicémia transitório o que pode proporcionar alguns erros diagnósticos com os outros métodos mas, apesar de poderem ter alguma repercussão no doseamento da HbA1c, serão pouco significativas no resultado final. De um modo muito semelhante, se a colheita de sangue para a determinação da glicemia em jejum for feita algumas horas após uma situação de stresse agudo, que cursam com um aumento de produção de glucose endógena, o nível de glicemia poderá estar bastante aumentado; estes episódios têm pouca ou nenhuma repercussão no doseamento da HbA1c. Deste modo, em doentes hospitalizados, a HbA1c pode representar uma importante mais-valia para o diagnóstico da

Diabetes. De facto, estes têm frequentemente hiperglicémia de stress não sendo, deste modo, a determinação da glicemia passível de ser usada no diagnóstico da doença contrariamente à HbA1c (Wexler et al, 2008).

Por outro lado, a variabilidade intraindividual, em pessoas não diabéticas, é mínima para a HbA1c, ao contrário do já referido para a glicémia em jejum e da PTGO. Deste modo, na repetição do teste, vão ser obtidos resultados mais consistentes quando se usa HbA1c do que quando se usa a glicemia em jejum e a PTGO. De facto fazendo medições no mesmo indivíduo em dias diferentes, está estimado que esta variabilidade seja apenas de 2%. Num estudo que analisou a informação de 691 indivíduos, dos 40 aos 75 anos, da base de dados do *NHANES III*, verificou-se que cerca de 80% dos indivíduos que tinham tido um valor de HbA1c igual ou superior a 6,5%, tiveram um valor novamente superior a este *cut-off* aquando da repetição do teste, aproximadamente 17 dias depois constatou-se que a taxa de concordância foi de apenas 70% relativamente à glicemia em jejum (Selvin et al, 2011). Também a OMS defende na sua publicação de 2011 que utilizando o doseamento da HbA1c como método diagnóstico de Diabetes se conseguiria evitar esta variabilidade intraindividual o que representa uma mais-valia.

Uma grande vantagem apontada tem que ver com o próprio procedimento laboratorial. De facto, para determinar a HbA1c, a partir do momento em que se faz a recolha do sangue, este não tem necessariamente de ser analisado de imediato nem necessita de um método de conservação especial (Borch-Johnsen & Colagiuri, 2009). Já no que se refere à glicemia, as recomendações da OMS dizem que após a colheita da amostra esta deve ser imediatamente analisada e, em caso de impossibilidade, o plasma deve ser separado imediatamente da restante amostra; se isso não for possível, terão de ser adicionados inibidores glicolíticos na amostra e esta deve ser colocada em água gelada. Ora, este procedimento nem sempre é seguido, o que faz com que a as células sanguíneas continuem a metabolizar a glicose,

condicionando um resultado que não corresponde à glicemia do indivíduo. Estudos revelam que, à temperatura ambiente, os níveis de glucose no plasma decrescem entre 0,2 a 0,6 mmol/L a cada hora o que pode falsear o resultado obtido o que pode comprometer os resultados de glicemia obtidos. Segundo a OMS, 2011, a amostra pode permanecer até uma semana a 4°C que não comprometerá o resultado obtido de HbA1c. Para além disto, uma outra vantagem da HbA1c é o facto de a quantidade de sangue necessária ao doseamento ser muito reduzida, na ordem dos 5 µL, podendo ser obtida com uma simples picada no dedo; este sangue pode depois ser armazenado em papel de filtro e enviado para um laboratório central no caso de populações em áreas mais remotas (Herman et al, 2000).

Uma das desvantagens que era apontada à determinação da HbA1c como método diagnóstico da diabetes era a não uniformização das técnicas laboratoriais usadas. Desde há muitos anos vários países, particularmente os EUA, têm feito um grande esforço na tentativa de garantir a reprodutibilidade dos testes nos diferentes laboratórios com um programa de uniformização. Este programa tem vindo a tornar-se cada vez mais completo e foi implementado por todo o Mundo. Um estudo, que envolveu 6000 laboratórios nos EUA, veio revelar que o argumento contra a utilização da HbA1c como método diagnóstico deixou de ser válido. Deste modo, a melhoria laboratorial nos doseamentos da HbA1c, é favorável à sua utilização (Davidson, 2011). De acordo com a publicação da OMS em 2011, o National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) foi, durante muitos anos, a única base para uma melhor harmonização dos testes de doseamento da HbA1c. Mas, há relativamente pouco tempo, a International Federation of Clinical Chemists (IFCC) organizou um grupo de trabalho no sentido de criar um programa de uniformização internacional. Em Portugal, a orientação da DGS é no sentido de permitir a utilização por parte dos laboratórios apenas de métodos certificados pelo NGSP e calibrados de acordo com a padronização da IFCC garantindo, deste modo, uma correcta uniformização.

É também muito importante referir o facto de a HbA1c ter um valor prognóstico para retinopatia, neuropatia e doenças cardiovasculares não inferior ao da glicemia em jejum e PTGO (Greiver et al, 2011). A doença cardiovascular representa a complicação mais frequente da Diabetes Mellitus com uma taxa de incidência 5 a 10 vezes superior à das complicações microvasculares. Ora, considera-se que a glicémia em jejum é um marcador pobre do risco de desenvolvimento de eventos cardio-vasculares, contrariamente à PTGO e à HbA1c. Num estudo realizado em Espanha que envolveu 964 indivíduos sem diagnóstico estabelecido, 62 foram diagnosticados quando se recorreu à PTGO e apenas 28 indivíduos foram diagnosticados quando se recorreu à HbA1c; no entanto, considerando outros factores de risco para doença cardiovascular, concluiu-se que os indivíduos que apresentavam um valor de HbA1c compatível com o diagnóstico da doença eram os que tinham um maior risco de vir a desenvolver doença cardiovascular (Boronat et al, 2010). Deste modo, os indivíduos assim diagnosticados, têm um perfil de risco cardiovascular menos favorável (Boronat et al, 2010).

Uma outra vantagem referida é o facto de a HbA1c já ser, actualmente, amplamente usada pelos clínicos na avaliação do controlo metabólico das doentes com diabetes pelo que já estão bastante familiarizados com o teste. Por outro lado, usar como método de diagnóstico da doença o teste usado para avaliar o controlo metabólico das pessoas com diabetes pode representar uma grande vantagem. Na monitorização dos doentes diabéticos, um desvio em relação ao nível de controlo alvo incita o clínico a fazer ajustes na terapêutica e/ou mudanças no estilo de vida. Ora, se o diagnóstico se fizer recorrendo à HbA1c e se o indivíduo for diabético, é logo avaliada a sua posição relativamente a esse nível alvo permitindo de imediato tirar as conclusões relativas à terapêutica. Isto não acontece quando se faz o diagnóstico com a glicémia em jejum em que terá de se fazer uma determinação da HbA1c como segundo passo.

Deste modo e, pelo acima exposto, fazer o diagnóstico da Diabetes Mellitus recorrendo à determinação da HbA1c pode representar uma grande vantagem.

HbA1c no diagnóstico da Diabetes – Vantagens	
<ul style="list-style-type: none"> - Não é necessário jejum; - Amostras podem ser obtidas a qualquer hora do dia; - Estabilidade da amostra; - Reflecte a concentração de glucose no plasma a longo prazo; - Não influenciada por factores agudos; 	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilidade biológica muito reduzida; - Ensaio padronizado; - Precisão do teste controlada; - Prediz o desenvolvimento de complicações microvasculares; - Utilizado para orientar tratamento.

Tabela 3 Vantagens da HbA1c como método de diagnóstico. (Adaptado de Sacks, 2011)

Desvantagens da utilização da hemoglobina Glicada como método diagnóstico

Uma das mais referidas limitações da utilização sistemática da HbA1c é o maior custo do teste, comparativamente à determinação da glicemia. Isto torna a adopção do doseamento da HbA1c em detrimento da glicemia em jejum impraticável em muitos, senão mesmo na maior parte, dos países do Mundo.

Por outro lado, o teste ainda não está disponível em várias partes do Mundo pelo que, estes países, têm obrigatoriamente de continuar a usar a glicemia em jejum e eventualmente a PTGO como diagnóstico. Esta foi uma das grandes limitações apontadas pela OMS à utilização da HbA1c como método diagnóstico na publicação *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia*, em 2006; nesta recomendação, o uso da HbA1c como método diagnóstico da Diabetes não foi aprovada.

Ainda no que se refere aos testes, alguns autores defendem que ainda têm uma baixa *performance*; diferentes laboratórios usam diferentes métodos, o que proporciona diferentes resultados consoante a técnica laboratorial utilizada e a sua qualidade. Durante muitos anos, este consistiu o principal argumento contra a utilização da HbA1c como método de

diagnóstico. A título de exemplo, em Junho de 2009, a *UK National External Quality Assessment Service* constatou que, perante amostras-padrão com HbA1c de 6,5%, analisadas por 251 laboratórios os resultados oscilavam entre 5,8 a 7,2%; tendo em conta que este estudo decorreu no Reino Unido é possível tirar a conclusão que esta variação poderia ser ainda maior em países com menos recursos e experiência para este doseamento. No entanto e, como já foi referido anteriormente, este argumento encontra-se relativamente ultrapassado.

É também de valorizar que a existência de determinadas comorbilidades pode alterar o resultado obtido no teste. A partir do momento em que a HbA1c foi reconhecida como método de diagnóstico da doença, vários estudos feitos em indivíduos com determinadas patologias surgiram, no sentido de esclarecer a possibilidade de recorrer a este método de diagnóstico para esse grupo. A título de exemplo, estudou-se a utilização de HbA1c como método para despistar a presença de Diabetes Mellitus em doentes com doença coronária. De facto, desde há muitos anos é estudada a relação entre hiperglicémia e doença coronária. Devido à alta prevalência de anomalias no metabolismo da glucose nestes doentes, torna-se muito importante detectar diabetes neste grupo. Em 2010, estudaram-se 338 indivíduos, com evento coronário prévio, 79 dos quais foram diagnosticadas com diabetes. Destes, 67,1% foram diagnosticados através de PTGO, 25,3% através da glicemia em jejum e apenas 7,6% recorrendo à HbA1c (de la Hera, et al., 2010). Concluiu-se, deste modo, que a HbA1c não é um bom método para detectar Diabetes por diagnosticar nestes doentes, sendo a PTGO o melhor método.

Uma das principais limitações é a presença de hemoglobinas anormais no indivíduo, hemoglobinopatias, que podem inviabilizar completamente o teste. A prevalência de hemoglobinopatias é variável entre diferentes países e raças. Dados apontam para cerca de 10% da população dos EUA tenha uma hemoglobina C ou S. De referir que o impacto da hemoglobinopatia no resultado obtido no teste de determinação da HbA1c depende do método

laboratorial usado. De facto, a maioria dos testes usados conseguem detectar algumas mas não a totalidade das hemoglobinas anormais (Kilpatrick et al, 2009) podendo um método conseguir detectar um tipo específico de hemoglobinopatia e outro método deixá-la escapar mas detectar uma outra. Por outro lado, uma dada hemoglobinopatia pode interferir de diferentes modos em diferentes testes laboratoriais (Florkowoski et al 2003). De referir que, cada vez menos laboratórios usam métodos susceptíveis de serem alterados pela presença da HbS e HbC. Em 2010, dos 3378 laboratórios que participaram no *GH2 College of American Pathologists*, apenas cerca de 4% usavam testes laboratoriais susceptíveis de serem afectados pela presença de HbS e HbC. É ainda de referir que o NGSP tem no seu Website informação actualizada acerca das interferências que as principais hemoglobinopatias, HbS, HbC, HbS e HbE, têm nos vinte testes diagnósticos mais usados revelando que existem métodos que não sofrem interferência na presença de qualquer uma destas variantes. Como precaução, se o resultado do doseamento da HbA1c for superior a 15% ou se houver uma grande variação no valor previamente obtido naquele doente, deve levantar-se a suspeita da presença de uma hemoglobinopatia. De salientar que, nos indivíduos homocigotos HbS, HbC, HbSC ou qualquer outra variante da hemoglobina que altere significativamente a semi-vida dos eritrócitos, não faz sentido a determinação da HbA1c, uma vez que não vai permitir chegar a qualquer conclusão relativamente à presença de Diabetes Mellitus naquele indivíduo. Concluindo, as hemoglobinopatias constituem um problema universal que se tem tentado ultrapassar com o desenvolvimento de novos testes laboratoriais. Pelo acima exposto, em indivíduos heterocigotos para HbS, HbC, HbD ou nos indivíduos com quantidades aumentadas de HbF, o doseamento da HbA1c pode ser efectuado desde que seja utilizado o teste laboratorial mais adequado à situação.

De salientar que qualquer patologia que altere o tempo de semi-vida dos eritrócitos condiciona valores de HbA1c inadequados para estimar o controlo metabólico não devendo,

de igual modo, ser tidos em consideração para diagnosticar a doença. Posto isto, qualquer patologia que diminua a semi-vida dos eritrócitos, como por exemplo a anemia hemolítica, vai condicionar um valor de HbA1c inferior ao esperado. De modo semelhante, um indivíduo que sofra uma perda de sangue aguda, terá níveis de HbA1c falsamente diminuídos em virtude da elevada percentagem de eritrócitos imaturos em circulação. Do mesmo modo, qualquer situação que aumente a semi-vida dos eritrócitos, como a esplenectomia, vai aumentar a percentagem de HbA1c. Deste modo, nestas situações, o diagnóstico da doença também não deverá ser baseado no doseamento da hemoglobina glicada.

A anemia associada a marcada deficiência em ferro aumenta a HbA1c, podendo conduzir a sobre diagnósticos (Lippi et al, 2010). Apesar de relatos de que este aumento possa chegar ao 1,5% pensa-se que na maioria dos doentes seja pouco significativo. Ainda de referir que o nível de HbA1c diminui com a administração terapêutica desse ião.

É também de referir a doença renal avançada em que há desequilíbrio na sobrevivência dos eritrócitos, farmacoterapia concomitante, níveis aumentados de urémia (que também interfere com os testes laboratoriais usados no doseamento da HgA1c) e ainda, nos casos avançados, défices de ferro; ora, todos são factores que podem interferir com a determinação da HbA1c podendo falsear e confundir os resultados obtidos pelo que, a HbA1c, não deverá ser o método diagnóstico de escolha nesta situação (Sharif & Baboolal, 2010).

Ainda de referir que os níveis de HbA1c são mais baixos em mulheres grávidas comparativamente às não grávidas não podendo ser usado o *cut-off* de 6,5%.

A OMS dá especial atenção à presença de anemia, hemoglobinopatias, gravidez e à urémia. É dado ainda particular relevo às hemoglobinopatias e à anemia, situações muito frequentes em determinados países, nomeadamente nos menos desenvolvidos, o que pode comprometer a possibilidade de recorrer à HbA1c para estabelecer o diagnóstico da Diabetes.

Hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia e ingestão crônica de salicilatos podem conduzir a aumentos da HbA1c. Geralmente estes aumentos resultam de interferências do próprio método diagnóstico, podem ser superadas através de um teste laboratorial adequado a cada situação. Contrariamente, o alcoolismo crônico pode causar com uma diminuição da HbA1c.

Ainda de salientar uma situação em particular, a Diabetes Mellitus tipo 1 fulminante, situação muito rara na prática clínica. O IEC defende que neste caso não haverá exposição durante tempo suficiente a glicemias elevadas para a HbA1c ser fiável na avaliação. Nestas situações, o diagnóstico deve ser baseado na sintomatologia do doente e numa medição de glicemia ocasional. (Imagawa & Hanafusa, 2009).

Uma outra desvantagem deste método é a variabilidade interindividual não desprezível. Isto é, dois indivíduos, apesar de terem a mesma glicemia, podem ter valores de HbA1c diferentes uma vez que a relação existente entre a HbA1c e os níveis médios de glucose, é boa mas não perfeita (Fonseca et al, 2009). Alguns autores denominaram este fenómeno de *glycation gap* e atribuíram esta diferença à velocidade com que ocorre a reacção entre a hemoglobina e a glucose havendo os chamados *low glycaters* e os *high glycaters*. Deste modo, existem dificuldades em equiparar o valor obtido no doseamento da HbA1c com o valor da glicemia (Bloomgarden & Einhorn, 2010). Os *high glycaters* têm um maior nível de HbA1c do que aquela que seria prevista tendo em conta os níveis de glicemia; contrariamente, os *low glycaters* têm níveis mais baixos que os esperados. Pensa-se que cerca de um quarto da população possa estar numa destas situações extremas. Constatou-se ainda que os *high glycaters* têm um maior risco de vir a desenvolver retinopatia e nefropatia, mesmo tendo bom controlo da glicemia. O inverso ocorre para os *low glycaters*. Uma outra limitação a ter em conta é o facto de existirem diferenças raciais nos níveis de HbA1c.

Doentes HIV positivos que tomam antiretrovirais têm, em média, valores de HbA1c 1% inferiores aos que não tomam esta medicação.

O valor universalmente aceite como *cut-off* para o diagnóstico da doença é de 6,5%. Uma única determinação não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, devendo este valor ser confirmado com uma outra determinação, uma a duas semanas depois, segundo as recomendações da ADA. Este segundo método confirmatório pode ser a HbA1c ou a glicémia. Segundo a publicação de Sudek et al, em 2008, se o valor obtido no doseamento da HbA1c for inequivocamente elevado isto é, superior a 7%, a segunda determinação poderá ser feita recorrendo novamente à determinação da HbA1c porque se considera improvável que o resultado obtido seja resultado de interferências; contrariamente, se a primeira determinação estiver compreendida entre 6,5% e 6,9% o teste confirmatório deverá ser a determinação da glicemia, pois é possível que a anormalidade do resultado se deva exclusivamente a interferências ao teste. O IEC recomendou a utilização de um *cut-off* de 6,5% baseado na evidência de que, em diversas populações, retinopatia parecia aumentar muito para valores superiores a esse, esta recomendação foi baseada numa análise, que não chegou a ser publicada, de dados provenientes do estudo DETECT-2. (Malkani & Mordes, 2011). Malkani & Mordes referem ainda um artigo de Borch-Johnsen e Colaguri em que se discute precisamente esse estudo, constata-se que, à data do estudo, não havia modelos estatísticos e matemáticos capazes de identificar um valor rigoroso para *cut-off*. Ainda de referir que outros estudos sugeriram outros valores de *cut-off* tendo todos como base o valor a partir do qual a prevalência de retinopatia começava a aumentar significativamente.

É ainda de referir que a própria idade do doente interfere com o nível de HbA1c. De facto, um indivíduo com 70 anos de idade terá uma HbA1c 0,4% superior a um indivíduo de 40 anos com os mesmos níveis de glicémia. Deste modo, a determinação da HbA1c como único método de diagnóstico da doença deve ser evitada nos indivíduos mais idosos.

De referir também que a PTGO é o método mais completo para avaliar os níveis glicémicos individuais, uma vez que avalia o estado pré e pós prandial, informando sobre o nível de insulina basal e a adequada resposta das células β pancreáticas ao estímulo alimentar. De facto, os seres humanos passam a maior parte do tempo num estado pós-prandial, o estado mais precocemente alterado na Diabetes. Assim, pode concluir-se que, a HbA1c revela hiperglicémia cónica, não conseguindo detectar estados de hiperglicémia agudos. Deste modo, pensa-se que a prevalência da Diabetes será provavelmente mais baixa quando no diagnóstico se substitui a PTGO pela HbA1c (Christensen, et al., 2010).

Limitações ao uso da HbA1c no rastreio e diagnóstico de Diabetes
- Interferências analíticas (podem ser ultrapassadas com manipulação adequada da amostras ou escolhendo o método de quantificação da HbA1c mais adequado): hiperbilirrubinémia, hipertrigliceridémia, hemoglobinopatias, etc;
- Efeitos <i>in vivo</i> devido a condições fisiológicas: gravidez, idade, determinantes genéticos/étnicas;
- Efeitos <i>in vivo</i> devido a condições patológicas: anemia hemolítica, défice de ferro, hemorragia recente, etc;
- Pode não estar disponível em alguns países

Tabela 4 Limitações do uso da HbA1c no rastreio e diagnóstico da Diabetes. (Adaptado de Lapolla, 2011)

Diferenças étnicas na determinação da hemoglobina glicada

Estão estudadas e documentadas diferenças nos níveis de HbA1c consoante a etnia. É de referir que estas diferenças são mais pronunciadas nos indivíduos com mais de 55 anos (Vable et al, 2011).

Num estudo que envolveu 11 227 indivíduos, retirados da base de dados do *NHANES*, concluiu-se que a prevalência de indivíduos que tinham Diabetes mas não estavam diagnosticados até à data, era significativamente mais pequena quando se usava a determinação da HbA1c, comparativamente à glicémia em jejum, para a maior parte dos subgrupos demográficos, mas não para todos. Isto significa que, para a maior parte dos

subgrupos populacionais, a HbA1c revelou, neste estudo, uma menor capacidade de diagnosticar a doença do que a glicémia em jejum identificando menos indivíduos que, tendo Diabetes, não estavam diagnosticados até à data. Não se conseguiu esclarecer qual era o factor demográfico que estava por detrás desta diferença de prevalência mas verificou-se que esta não estava significativamente associada com o sexo e a idade mas sim com a etnia. Da população estudada, não-hispanica, na etnia caucasiana, a prevalência de diabetes não diagnosticada, foi significativamente menor quando se usou a HbA1c em comparação com a glicémia em jejum (1,3% vs 2,6%) ficando, deste modo, mais indivíduos por diagnosticar se fosse usada a HbA1c em detrimento da glicémia. Nos indivíduos de etnia negra esta diferença foi menor e não significativa. Ora, este estudo veio salientar o facto de que a utilização da HbA1c como método de diagnóstico poderá afectar de diferentes modos a prevalência da doença dependendo da etnia em questão, principalmente entre pessoas com mais de 55 anos levando a uma diminuição da prevalência da doença na etnia caucasiana.

Num outro estudo, que utilizou a informação disponível na base de dados do *Health, Aging and Body Composition Study*, foram estudados 1 865 indivíduos, com idades compreendidas entre os 70 e os 79 anos, sem diagnóstico de Diabetes estabelecido (Lipska et al., 2010). A medição da glicemia em jejum (igual ou superior a 126mg/dL) permitiu diagnosticar essa patologia em 2.7% destes doentes, ao passo que usando a determinação da HbA1c (igual ou superior a 6.5%), 3.1% obedeciam ao critério. Deste modo e, contrariamente ao concluído no estudo anteriormente referido, a HbA1c teria uma maior capacidade de diagnosticar a doença, comparativamente à glicemia em jejum. Este estudo analisou estes resultados de acordo com a etnia e o género tendo verificado que este último não interfere significativamente com os resultados, ao contrário da etnia. A HbA1c mostrou ser o método com maior capacidade de diagnosticar Diabetes na etnia negra. Também no diagnóstico de pré diabetes, a HbA1c foi considerado o melhor método nesta etnia, sendo a glicemia em

jejum o melhor exame para a caucasiana. Concluiu-se assim que, na população americana, o uso da HbA1c como método diagnóstico, poderá alterar substancialmente a epidemiologia da doença.

Um outro estudo realizado com o objectivo de comparar a relação entre os níveis de glucose e os de HbA1c e em que medida a utilização da última poderá alterar a prevalência da doença de acordo com a população, avaliou 1 173 indígenas esquimó (inuítas) e 6 784 dinamarqueses. Em todos os indivíduos foi determinada a PTGO, glicemia em jejum e HbA1c (Jorgensen et al, 2010). Foi depois feita uma comparação entre os valores obtidos em cada um desses exames tendo-se verificado que os inuítas tinham sempre resultados superiores de HbA1c comparativamente com os dinamarqueses e para os mesmos valores de PTGO e glicémia em jejum. Verificou-se que, neste caso, não eram factores como idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) que condicionavam esta diferença. Os resultados mostraram que, do grupo de indígenas que habitava a Gronelândia, 11,2% foram diagnosticados com Diabetes através da PTGO, muito abaixo dos 31,7% diagnosticados pela HbA1c; para os dinamarqueses, 4,2% foram diagnosticados pela PTGO e 6,7% pela HbA1c. Concluíram assim que, a adopção da HbA1c iria aumentar a prevalência da doença, diagnosticando mais indivíduos, nessas duas populações em causa mas com um significado muito maior nos indígenas esquimó.

Também no Perú são expectáveis alterações epidemiológicas significativas com a utilização da HbA1c como método de diagnóstico da Diabetes podendo triplicar a prevalência da doença (Miranda et al, 2011). Nessa população, mais de metade dos indivíduos assim diagnosticados teriam níveis normais de glicemia.

Hoje sabe-se que indivíduos Afro-Americanos têm, em média, um valor de HbA1c entre 0,4 a 0,7 % maior do que o valor dos caucasianos. De modo semelhante, indivíduos naturais do Sul de Ásia apresentam valores de HbA1c superiores aos caucasianos

apresentando, no entanto, uma menor ou semelhante glicemia em jejum e glicemia pós PTGO (Gama & Likhari, 2010).

Apesar de não se conhecerem os mecanismos por detrás destas diferenças formulou-se que sejam devidas a diferenças na glicação em função não só da etnia mas também da idade. Alguns autores apontam também a possibilidade de haver diferenças na captação da glicose pelos eritrócitos, do seu metabolismo e na semi-vida dos mesmos consoante a etnia em questão. Uma outra explicação apontada é o facto de o acesso aos cuidados de saúde não ser igual em todas as populações.

Como já referido, o *cut-off* recomendado pela ADA para diagnóstico de Diabetes Mellitus é de 6,5%. Este valor é, ainda hoje, alvo de acesa discussão dada a dificuldade em aplicá-lo a todas as populações. De facto, alguns autores defendem a necessidade de definir um *cut-off* para cada população.

Estudos diferentes e envolvendo populações distintas tiraram conclusões por vezes contraditórias, demonstrando a complexidade deste tema. Os níveis de HbA1c diferem entre diferentes grupos populacionais sendo estas variações independentes da glicemia (Fajans et al, 2011). No entanto, de acordo com a informação disponível até ao momento, não há evidência de que estas diferenças étnicas sejam clinicamente significativas pensando-se que sejam da ordem dos 0,4%. Ainda assim, cada população deverá ser avaliada no sentido de averiguar a possibilidade de utilizar a HbA1c como método diagnóstico.

Na tabela 5 é feita, de uma maneira geral e resumida, uma comparação entre a determinação da glicemia plasmática em jejum e o doseamento da HbA1c sendo apontadas as principais diferenças entre os dois métodos, segundo a OMS.

	<i>Glicémia</i>	<i>HbA1c</i>
Preparação do doente	- Rigorosa preparação (se o doseamento tiver como objectivo o diagnóstico)	- Não necessária preparação
Processamento da amostra	- Necessário um processamento rápido da amostra, separação e armazenamento do plasma a 4°C	- Evitar condições de temperatura superior a 23°C por mais de 12 horas; a 4°C a estabilidade da amostra está garantida por uma semana
Medição	- Disponível mundialmente	- Não disponível mundialmente
Interferências: doença	- Doença grave pode aumentar glicemia	- Doença grave pode diminuir semi-vida dos eritrócitos e reduzir HbA1c
Hemoglobinopatias	- Só traz problema se o indivíduo estiver doente	- Pode intreferer com alguns testes laboratoriais
Acessibilidade	- Acessível na maioria dos países de baixo e médio rendimentos	- Não acessível na maioria dos países de baixo e médio rendimentos

Tabela 5 - Vantagens e Desvantagens da determinação da glicémia e da HbA1c. (adaptado de *Use of Glycated Haemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*, OMS, 2011)

A utilidade da hemoglobina glicada no diagnóstico de hiperglicémia intermédia

Tem havido um aceso debate sobre a possibilidade de se poder estabelecer o diagnóstico de hiperglicémia intermédia recorrendo ao doseamento da HbA1c. O conceito de hiperglicémia intermédia, vulgarmente denominada pré-diabetes, inclui a glicemia de jejum alterada e a tolerância diminuída à glucose (Bersoux, et al., 2011). Pensa-se que 25 a 40% dos indivíduos com pré-diabetes irão evoluir para Diabetes (Mann et al, 2010). Daqui advém a

necessidade de identificar estes indivíduos na tentativa de implementar medidas preventivas, nomeadamente alterações no estilo de vida, para prevenir esta evolução.

A partir do momento em que se aprovou a HbA1c como método de diagnóstico, o teste deixou de se fazer apenas nos indivíduos diabéticos mas também naqueles que, não tendo diabetes, podem ter um risco acrescido para desenvolver a doença. Daqui surgiu a necessidade de identificar, com a HbA1c, os indivíduos em situação de risco e definir o limite a partir do qual se deveriam usar medidas preventivas da doença (Cheng et al, 2011). Se alterações no estilo de vida forem implementadas, estes indivíduos podem nunca chegar a ter a doença; daí a grande importância de serem identificados.

Em 2010, a ADA recomendou que um valor de HbA1c igual ou superior a 5,7% e inferior a 6,5% poderia ser usado para definir pré-diabetes. Já o IEC defende um valor igual ou superior a 6% e inferior a 6,5% na definição dessa situação clínica. Por outro lado, a OMS na publicação *Use of Glycated Haemoglobin in the Diagnosis of Diabetes Mellitus* de 2011, afirma que não há evidência suficiente para se fazer uma interpretação de níveis de HbA1c inferiores a 6,5% pondo de parte a possibilidade de diagnosticar pré-diabetes quando se recorre à HbA1c.

Como já foi referido, o uso da HbA1c como método de diagnóstico de diabetes tem sido criticado e a sua capacidade em identificar os indivíduos com pré-diabetes tem sido muito questionada. Um dos motivos apontados é a dificuldade de se estabelecer o valor de *cut-off*. Um estudo que se debruçou sobre a questão do intervalo de tempo que decorria entre o momento em que um indivíduo, não diabético, faz o teste diagnóstico para a doença e o momento em que o deverá repetir, verificou que a progressão do nível da HbA1c em indivíduos não diabéticos é um processo lento (Takahashi et al, 2010). Concluiu-se ainda que, caso se rastreassem indivíduos com um nível de HbA1c inferior a 6,0% em intervalos

inferiores a três anos, menos de 1% teria evoluído para diabetes. Estes resultados levam a desaconselhar esta prática.

São vários os estudos que referem que a HbA1c não deve ser usada para este diagnóstico. A título de exemplo, de 4.749 indivíduos adultos, sem diagnóstico de Diabetes estabelecido, com determinação de HbA1c e PTGO, concluiu-se que a HbA1c identificou menos casos de pré-diabetes; de facto, a PTGO identificou pré diabetes em 36% dos indivíduos enquanto com a HbA1c identificou apenas 6,2% quando se usou a definição do IEC e 19,5% quando se usou a definição da ADA. (Olson et al, 2010).

Também a informação presente na base de dados do *NHANES (1999-2006)* foi utilizada por um grupo de trabalho que analisou a informação relativa a 7.029 indivíduos, com idade igual ou superior a 20 anos, não diabéticos, com o objectivo de esclarecer quantos tinham pré-diabetes. Os resultados permitiram concluir que, 12,6% tinham pré-diabetes usando como critério um valor de HbA1c compreendida entre 5,7 e 6,4% enquanto que, usando a glicemia em jejum, foram identificados 28,2% dos indivíduos. Mais se verificou que, os participantes classificados com tendo pré-diabetes com a HbA1c mas não com a glicemia em jejum eram essencialmente, mulheres, indivíduos de etnia negra, hipertensos, com hipercolesterolémia ou doença renal crónica. Deste modo, a HbA1c parece identificar um grupo de doentes diferente do identificado pela glicemia plasmática em jejum e pela PTGO (Ng et al, 2010). Estimou-se que se a utilização da HbA1c fosse recomendada para identificar pré diabetes, ficariam por diagnosticar cerca de 37,6 milhões de pessoas na população americana.

Também o *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)* concluiu que, dos 855 participantes, a determinação da glicemia em jejum conseguia identificar 61% de um total de indivíduos em risco, a PTGO 59,5% enquanto a HbA1c, pela definição da ADA, apenas detectou 23,6% (Lorenzo et al, 2010). Assim veio também concluir que a HbA1c é menos

sensível para detectar indivíduos em risco da doença comparativamente à glicemia em jejum e/ou à PTGO.

Em oposição, outros autores documentam uma forte relação entre a HbA1c e o risco de desenvolvimento de Diabetes (figura 4). Alguns estudos defendem que um valor compreendido ente 5,0 a 6,0% estará associado a um risco moderado de vir a desenvolver a doença. Já valores compreendidos entre 6,0 a 6,5% confeririam risco elevado (Zhang, et al., 2010). Deste modo, estes autores defendem que existe uma forte e continuada relação entre a HbA1c e o desenvolvimento da doença nos cinco anos seguintes concluindo ainda que, a relação existente, é semelhante à descrita para a glicemia em jejum e para a PTGO.

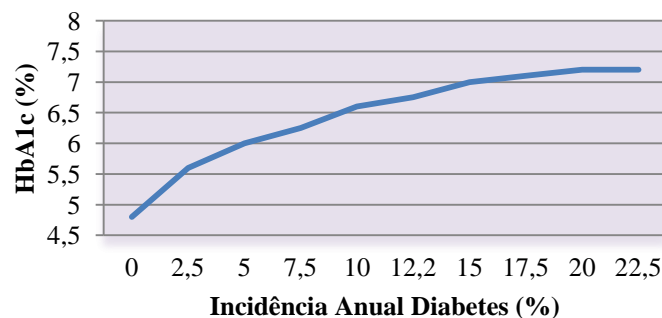


Figura 4 HbA1c modulada em função da incidência anual de Diabetes. (Adaptado de Zhang, 2011)

A título de exemplo de referir um estudo, realizado em Málaga, no qual se tentou estudar a utilidade da HbA1c no diagnóstico da diabetes e da glicemia intermédia (usando o *cut-off* do IEC) tendo sido avaliados 2.144 indivíduos, sem diagnóstico de Diabetes estabelecido, entre os 18 e os 80 anos, tendo-se concluído que a proporção registada de indivíduos normoglicémicos, usando a determinação da glicemia em jejum, foi superior à proporção desses mesmos indivíduos normoglicémicos utilizando o doseamento da HbA1c o que permitiu tirar a conclusão de que esta permite identificar mais indivíduos com alterações do metabolismo da glucose que a glicemia em jejum (Gomez-Huelgas et al, 2010).

Assim sendo, a HbA1c poderá ajudar a perceber a probabilidade que o indivíduo tem de vir a desenvolver a doença. Se o valor for normal, a probabilidade é baixa não havendo necessidade de serem realizados mais testes nos três anos seguintes; contrariamente, se o valor for normal/alto, o indivíduo deverá ser novamente testado antes de decorridos três anos (Edelman et al, 2004).

Alguns autores defendem que a HbA1c não é superior aos restantes métodos usados para diagnosticar quer a Diabetes quer a pré diabetes mas, sendo um teste mais fácil e rápido de realizar, pode vir a reduzir o número de indivíduos com diabetes ou pré diabetes por diagnosticar uma vez que mais indivíduos irão fazer o teste (Marcason, 2010) devido a ser um teste mais conveniente e com menos impacto no dia do doente.

Do acima exposto se verifica que este tema é ainda alvo de grande controvérsia, sendo que estudos em diferentes populações tiram diferentes conclusões no que se refere à possibilidade de utilizar a HbA1c no diagnóstico de hiperglicémia intermédia. A norma emitida pela DGS, em Setembro de 2011, *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*, veio assumir a posição da OMS, salientando que a HbA1c não deve ser usada para diagnosticar hiperglicémia intermédia.

A utilidade da hemoglobina glicada no diagnóstico de Diabetes e da pré-diabetes em crianças e adolescentes

A recomendação feita pela ADA, em 2010, introduzindo a HbA1c como método de diagnóstico da Diabetes Mellitus baseou-se em estudos de adultos com diabetes tipo 2 (Dauber & Wolfsdorf, 2010). Ainda assim, o IEC recomendou que a HbA1c também pode ser utilizada, para fins diagnósticos, em adolescentes assintomáticos. No entanto, não está esclarecido se o *cut-off* de 6,5% usado para os adultos é adequado em pediatria (Lee et al,

2011). A OMS não faz referência à possibilidade de usar a HbA1c para diagnosticar a doença em crianças na sua publicação de 2011.

Um estudo que analisou informação da base de dados do *NHANES (1999-2006)* avaliou o papel diagnóstico da HbA1c utilizando o *cut-off* de 6,5%. Foram estudadas 1.156 crianças, dos 12 aos 18 anos, com excesso de peso ou obesidade, de acordo com as recomendações da ADA para o rastreio da diabetes. Todos os indivíduos estudados tinham determinação de HbA1c e glicemia em jejum. Os resultados permitiram concluir que a sensibilidade da HbA1c para diagnosticar a doença em crianças é de apenas 75%. Chegou-se assim à conclusão que, a extrapolação da recomendação diagnóstica da população adulta para a pediátrica, seria prematura e teria de haver uma redefinição do *cut-off* usado para as crianças e adolescentes uma vez que, como já foi referido, os níveis de HbA1c tendem a aumentar com a idade. Este estudo avaliou ainda a capacidade da HbA1c detectar pré diabetes na população pediátrica tendo-se concluído que, também aqui, a HbA1c teve uma sensibilidade muito menor para os adolescentes quando comparada com a dos adultos. Deste modo e, apesar de a HbA1c poder ser útil na identificação de adultos com pré-diabetes, não o é actualmente para as crianças e adolescentes uma vez que a maioria ficaria por identificar.

Em conclusão, são necessários mais estudos relativamente a este tema que permitam definir a possibilidade ou não de utilizar a HbA1c no diagnóstico da Diabetes nas crianças e a eventual definição do valor *cut-off* mais adequado. Acredita-se que a determinação da HbA1c seja importante no rastreio de crianças com alto risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 nomeadamente nas obesas.

A utilização combinada da determinação da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada como método diagnóstico

Uma das desvantagens, já referida, da utilização da HbA1c como método diagnóstico da Diabetes é o facto de haver dificuldade em equiparar o valor obtido com o verdadeiro valor de glicemia do indivíduo. Isto deve-se, como já foi dito, ao *glycation gap*. Nestes casos o uso isolado do doseamento da HbA1c pode levar a erros diagnósticos e, eventualmente, à administração de tratamento farmacológico inadequado uma vez que, se for administrado a um *high glyicator* podem ser desencadeadas situações de hipoglicémia; contrariamente, o tratamento administrado pode ser insuficiente caso se trate de um *low glyicator*. Postulou-se então que o uso combinado da determinação da HbA1c e da glicemia em jejum, seria suficiente para superar esta variabilidade tornando estas situações evitáveis.

No estudo TOPICS 3 constatou-se que 61% dos casos de pré-diabetes ficavam por diagnosticar quando se utilizava apenas o doseamento da HbA1c comparativamente à sua utilização em conjunto com a glicemia em jejum (Heianza et al, 2011).

Num estudo que envolveu 4 549 indivíduos, que analisou informação recolhida em dos dados do *Strong Heart Study*, cujo objectivo era saber a prevalência e incidência das doenças cardiovasculares e seus factores de risco em populações de Índios Americanos, concluiu-se que, a utilização da HbA1c na avaliação destes indivíduos sem diagnóstico estabelecido de Diabetes, identificava menos casos do que a utilização da glicemia em jejum (Wang et al, 2011). Por outro lado também se verificou que a utilização isolada da glicemia em jejum deixa mais casos por identificar do que a utilização combinada de HbA1c e glicemia em jejum. Este estudo sugere, deste modo, que a utilização combinada dos dois métodos consegue diagnosticar o maior número de indivíduos. Os autores sugerem então que, o melhor método de rastreio e com melhor viabilidade em termos de custos, seria a determinação da

HbA1c a todos os indivíduos e a determinação da glicemia em jejum para os que obtiveram um valor compreendido entre 4,75% e 6,5%.

Zhang et al defendem a ideia de que, a HbA1c seria particularmente importante a prever o risco de um indivíduo vir a desenvolver Diabetes, depois de se fazer uma primeira estratificação com a glicemia em jejum. A utilização combinada dos dois métodos iria diminuir os erros diagnósticos.

Em suma, estes estudos apontam para que, utilizando a HbA1c em conjunto com um dos métodos de medição da glicemia obter-se-ia a junção dos benefícios inerentes a cada teste e reduz-se o risco de enviesamento sistemático inerente à determinação da HbA1c pelos motivos já apontados (Herman & Fajans, 2010).

DISCUSSÃO

A introdução da HbA1c como método de diagnóstico da Diabetes foi um assunto debatido e muito ponderado durante anos tendo sido o seu uso, com este fim, aprovado pela OMS em 2011.

Actualmente, algumas das limitações apontadas à HbA1c como método de diagnóstico e que impediram, durante muitos anos, a sua utilização para este fim, encontram-se relativamente ultrapassadas.

Por exemplo, em relação à questão do custo, uma das principais limitações apontadas à HbA1c. Esta questão deve ser avaliada segundo vários pontos de vista. O facto de não ser necessário jejum, significa que o indivíduo poderá realizar o teste a qualquer hora do dia, o que pode significar, por exemplo, não perder horas de trabalho. Também de referir que, os indivíduos diagnosticados com Diabetes recorrendo à glicemia em jejum, vão necessitar, como segundo passo, de uma determinação da HbA1c para definir a terapêutica. Ora, um diagnóstico baseado no doseamento da HbA1c, poderá significar poupar tempo e recursos.

Em segundo lugar é de referir que, uma desvantagem apontada à HbA1c como método diagnóstico, é a variabilidade interindividual não desprezível, pode também ser interpretada como uma vantagem deste método. Isto é, o facto de existirem os chamados *high glycaters* ou seja, indivíduos que, devido ao seu metabolismo, têm níveis de HbA1c superiores ao previsto pelo valor de glicemia e o inverso, os *low glycaters*, pode representar uma grande mais-valia na determinação da HbA1c já que permite informar não só da hiperglicémia crónica mas também da susceptibilidade geral do indivíduo na glicação de proteínas e, em consequência, da tendência em desenvolver complicações da doença, nomeadamente microvasculares.

Um outro aspecto, como já foi referido, foi que durante anos a falta de uniformização do teste foi um factor determinante na não introdução da HbA1c como método diagnóstico da doença mas este argumento já não é válido no presente.

Por último há que referir que existem comorbilidades que podem inviabilizar os resultados da HbA1c não permitindo a sua utilização como método de diagnóstico em determinadas situações. Em relação às hemoglobinopatias, a tendência actual é que os testes sofram cada vez menos interferências na presença de hemoglobinas anormais pelo que esta limitação também se encontra praticamente ultrapassada. As restantes situações particulares devem ser detectadas pelo clínico que deverá optar, quando necessário, pela utilização de outros métodos para estabelecer o diagnóstico.

Pelo acima exposto e pelas inegáveis vantagens da HbA1c como método diagnóstico, a utilização da HbA1c para este fim foi aprovada pela OMS e, meses depois, pela DGS passando deste modo a constituir uma das formas de diagnosticar a doença, também em Portugal.

CONCLUSÃO

Pelo acima exposto podemos concluir que a HbA1c é um método de diagnóstico da Diabetes no mínimo não inferior à determinação da glicemia plasmática em jejum e à PTGO.

Cada caso deverá ser avaliado individualmente no sentido de identificar situações que possam interferir com os resultados obtidos nomeadamente certas comorbilidades. Deste modo, é fundamental o conhecimento por parte do clínico destas situações.

Existem diferenças étnicas que devem ser tidas em conta aquando do diagnóstico da doença.

A utilização da HbA1c como método diagnóstico apresenta várias vantagens que devem ser consideradas na prática clínica nomeadamente o facto de não ser necessário o indivíduo estar em jejum para realizar o teste o que o torna muito mais conveniente para o doente, a menor variabilidade intraindividual, a não interferência de situações de carácter agudo no valor obtido e a estabilidade da amostra. Estas vantagens podem conduzir a uma preferência por este método em detrimento da glicemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar, M. (2001). Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus: Un Debate Permanente. *Av Diabetol* , 133-140.
2. Bernal-Lopez, M., Santamaria-Fernandez, S., Lopez-Carmona, D., Tinahones, F., Mancera-Romeo, J., Jimenez, P., et al. (2011). HbA(1C) in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in the clinical practice. *Diabetic Medicine* , 1319-1322.
3. Bersoux, S., Coox, C., Wu, Q., Burritt, M., Hernandez, J., Verona, P., et al. (2011). Hemoglobin A1c testing alone does not sufficiently identify patients with prediabetes. *American Journal of Clinical Pathology* , 674-677.
4. Bloomgarden, Z., & Einhorn, D. (2010). Hemoglobin A1c in Diabetes Diagnosis: time for Caution. *Endocrine Practice* , 16, 5-6.
5. Bonora, E., & Tuomilehto, J. (2011). The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1c. *Diabetes Care* , 34, 184-190.
6. Borch-Johnsen, K., & Colagiuri, S. (Setembro de 2009). Diagnosing Diabetes - time for a change? *Diabetologia* , 2247-2250.
7. Boronat, M., Saavedra, P., López-Ríos, L., Riaño, M., Wagner, A., & Nóvoa, F. (2010). Differences in Cardiovascular Risk Profile of Diabetic Subjects Discordantly Classified by Diagnostic Criteria Based on Glycated Hemoglobin and Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care* , 2671-2673.
8. Cederberg, H., Saukkonen, T., Laakso, M., Jokelainen, J., Harkonen, P., Timonen, M., et al. (2010). Postchallenge Glucose, A1C, and Fasting Glucose as Predictors of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: a 10-year Prospective Cohort Study. *Diabetes Care* , 2077-2083.

9. Cheng, P., Neugaard, B., Foulis, P., & Conlin, P. (2011). Hemoglobin A1c as a Predictor of Incident Diabetes. *Diabetes Care* , 610-615.
10. Christensen, D., Witte, D., Kaduka, L., Jorgensen, M., Borch-Johnsen, K., Mohan, V., et al. (2010). Moving to an A1C-based diagnosis of Diabetes has a Different Impact on Prevalence in Different Ethnic Groups. *Diabetes Care* , 580-582.
11. Cohen, R., Haggerty, S., & Herman, W. (December de 2010). HbA1c for the diagnosis of diabetes and prediabetes: is it time for a mid-course correction? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 5203-5206.
12. Dauber, A., & Wolfsdorf, J. (2010). HbA1c levels for the diagnosis of diabetes mellitus in children. *Macmillan Publishers Limited* , 6, 304-305.
13. Davidson, M. (2011). Diagnosing diabetes with glucose criteria: worshipping a false God. *Diabetes Care* , 524-526.
14. de la Hera, J., Vegas, J., Hernández, E., Lozano, I., García-Ruiz, J., Fernández-Cimadevilla, O., et al. (2010). Performance of Glycated Hemoglobin and a Risk Model for Detection of Unknown Diabetes in Coronary Patients. *Revista Espanola de Cardiología* , 759-765.
15. Drzewoski, J., & Drozdowska, A. (2010). Could Glycated Hemoglobin Be Used as a Diagnostic Tool in Diabetes Mellitus? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* , 109-114.
16. Edelman, D., Olsen, M., Dudley, T., Harris, A., & Oddone, E. (2004). Utility of Hemoglobin A1C in Predicting Diabetes Risk. *JGIM* , 1175-1180.
17. Fajans, S., Heman, W., & Oral, E. (2011). Insufficient Sensivity of Hemoglobin A(1C) Determination in Diagnosis or Screening of Early Diabetes States. *Metabolism: Clinical and Experimental* , 86-91.

18. Florkowoski, C., Walmsley, T., Brennan, S., & George, P. (2003). Haemoglobin Marseille-Long Island and Interpretation of HbA1c: Which HbA1c result is the "right answer"? . *Postgrad Med J* , 174-175.
19. Fonseca, V., Inzucchi, S., & Ferrannini, E. (2009). Redefining the Diagnosis of Diabetes using Glycated Hemoglobin. *Diabetes Care* , 1344-1345.
20. Gama, R., & Likhari, T. (2010). Diagnosis of Diabetes. *BMJ* , 340, 65.
21. Gomez-Huelgas, R., Bernal-Lopez, M., Mancera, J., & Tinahones, F. (2010). HbA1c for diabetes diagnosis. Are we ready? *Diabetic Medicine* .
22. Greiver, M., Aliarzadeh, B., Moineddin, R., Meaney, C., & Ivers, N. (2011). Diabetes screening with hemoglobin A1c prior to a change in guideline recommendations: prevalence and patient characteristics. *BMC Family Practice* , 1-7.
23. Gross, J., Silveiro, S., Camargo, J., AJ, R., & Azevedo, M. (2002). Diabetes Melitu: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controlo Glicémico. *Arq Bras Endocrinol Metab* , 46, 16-19.
24. Harbuwono, D. (2011). Redefining Diabetes: Is It Really Necessary? *Acta Medica Indonesiana* , 79-81.
25. Heianza, Y., Hara, S., Arase, Y., Saito, K., Fujiwara, K., Tsuji, H., et al. (2011). HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* , 147-155.
26. Herman, W., & Fajans, S. (2010). Hemoglobin A1C for the Diagnosis of Diabetes: Practical Considerations. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* , 109-114.
27. Herman, W., Engelgau, M., Zhang, Y., & Brown, M. (2000). Use of GHb (HbA(1c)) to Screen for Undiagnosed Diabetes in The U.S. Population. *Diabetes Care* , 187-191.

28. Home, P., Mbanya, J., & Horton, E. (2004). Standardisation of Glycated Haemoglobin. *BMJ* , 1196-1197.
29. Imagawa, A., & Hanafusa, T. (2009). Fulminant type 1 diabetes as an important exception to the new diagnostic criteria using HbA1c - response to the International Expert Committee. *Diabetologia* , 2464-2465.
30. Jorgensen, M., Bjerregaard, P., Borch-Johnsen, K., & Witte, D. (2010). New Diagnostic Criteria for Diabetes: Is the Change from Glucose to HbA1C Possible in All Populations? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , E333-336.
31. Kilpatrick, E., Bloomgarden, Z., & Zimmet, P. (2009). International Expert Committee report on the of the A1C assay in the Diagnosis of Diabetes: Response to the International Expert Committee . *Diabetes Care* , 1327-1334.
32. Kilpatrick, E., Bloomgarden, Z., & Zimmet, P. (2009). International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the diagnosis of Diabetes . *Diabetes Care* , 32, 159.
33. Kilpatrick, E., Bloomgarden, Z., & Zimmet, P. (2009). Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ* , 339, 1288-1290.
34. Kirkman, M., & Kendall, D. (2011). Hemoglobin A1C to Diagnose Diabetes: Why Controversy Over Adding a New Tool? *Clinical Chemistry* , 255-257.
35. Kramer, C., Araneta, M., & Barrett-Connor, E. (2010). A1C and Diabetes Diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* , 101-103.
36. Kumar, P., Bhansali, A., Ravikiran, M., Bhansali, S., Dutta, P., Thakur, J., et al. (2010). Utility of Glycated Hemoglobin in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus: a Community-based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 2832-2835.

37. Lapolla, A., Mosca, A., & Fedele, D. (2011). The General Use of Glycated Haemoglobin for the Diagnosis of Diabetes and Other Categories of Glucose Intolerance: Still a Long Way to Go. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases: NMCD* , 467-475.
38. Lee, J., Wu, E., Tarini, B., Herman, W., & Yoon, E. (2011). Diagnosis of Diabetes Using Hemoglobin A1c: Should Recommendations in Adults be Extrapolated to Adolescents? *The Journal of Pediatrics* , 947-952.
39. Li, H., Lin, M., Shih, S., Hua, C., Liu, Y., Chuang, L., et al. (2011). The Performance of Risk Scores and Hemoglobin A1C to Find Undiagnosed Diabetes With Isolated Postload Hyperglycemia. *Endocrine Journal* , 441-448.
40. Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Targher, G. (2010). Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *The New England Journal of Medicine* , 2030-2031.
41. Lipska, K., De Rekeneire, N., Van Ness, P., Johnson, K., Kanaya, A., Koster, A., et al. (2010). Identifying Dysglycemic States in Older Adults: Implications of the Emerging Use of Hemoglobin A1c. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 5289-5295.
42. Little, R. (2010). Analysis of point-of-care and over-the-counter testing methods for hemoglobin A1c: how good do they need to be? *Journal of Diabetes Science and Technology* , 1504-1506.
43. Little, R., & Rohlfing, C. (2011). Analytical goals for HbA1c: Are HbA1c results good enough for optimal use? *Jornal of Diabetes* , 3-6.
44. Lorenzo, C., Wagenknecht, L., Hanley, A., Rewers, M., Karter, A., & Haffner, S. (2010). A1C between 5,7 and 6,4% as a Marker for Identifying Pre-Diabetes, Insulin

- Sensitivity and Secretion, and Cardiovascular Risk Factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* , 2104-2109.
45. Malkani, S., & Mordes, J. (2011). Implications of using hemoglobin A1C for diagnosing Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine* , 395-401.
46. Mann, D., Carson, A., Shimbo, D., Fonseca, V., Fox, C., & Muntner, P. (2010). Impact of A1C Screening Criterion on the Diagnosis of Pre-Diabetes among U.S. Adults. *Diabetes Care* , 2190-2195.
47. Marcason, W. (2010). Does the American Diabetes Association Recommend Using the Hemoglobin A1c Test to Diagnose Diabetes? *Journal of the American Dietetic Association* , 484.
48. Mazurek, J., Hailpern, S., Goring, T., & Nordin, C. (2010). Prevalence of Hemoglobin S1C Greater than 6,5% and 7,0% Among Hospitalized Patients Without Known Diagnosis of Diabetes at an Urban Inner City Hospital. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 4238-4244.
49. Miranda, J., Bernabe-Ortiz, A., Stanojevic, S., Malaga, G., Gilman, R., & Smeeth, L. (2011). A1c as a Diagnostic Criteria for Diabetes in Low- and Middle-income Settings: Evidence from Peru. *PLoS One* , 6 (3), e18069.
50. Mitka, M. (2009). Hemoglobin A1c Poised to Become Preferred Test for Diagnosing Diabetes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* , 1528.
51. Ng, J., Dawson, A., Cox, H., Atkin, S., & Kilpatrick, E. (2010). New recommendations in diagnosis of diabetes mellitus from the Department of Health: comparing the old and the new. *Diabetic Medicine* , 244-245.
52. Olson, D., Rhee, M., Herrick, K., Ziemer, D., Twombly, J., & Phillips, L. (2010). Screening for Diabetes and Pre-Diabetes With Proposed A1C-based Diagnostic Criteria. *Diabetes Care* , 2184-2189.

53. Sacks, D. (2011). A1C versus Glucose Testing: a Comparison. *Diabetes Care* , 518-523.
54. Sacks, D. (2009). The Diagnosis of Diabetes is Changing: How Implementation of Hemoglobin A1C Will Impact Clinical Laboratories. *Clinical Chemistry* , 1612-1614.
55. Saudek, C., Herman, W., Sacks, D., Bergenstal, R., Edelman, D., & Davidson, M. (2008). A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* , 2447-2453.
56. Schlindehlm, R., Linters-Westra, E., & Slingerland, R. (2010). Glycated haemoglobin A1c (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: don't forget the performance of the HbA1c assay. *Diabetic Medicine* , 1214-1215.
57. Selvin, E., Steffes, M., Gregg, E., Brancati, F., & Coresh, J. (2011). Performance of A1C for the Classification and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care* , 84-89.
58. Sharif, A., & Baboolal, K. (2010). Diagnostic Application Of the A(1c) Assay in Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* , 383-385.
59. Takahashi, O., Farmer, A., Shimbo, T., Fukui, T., & Glasziou, P. (2010). A1C to Detect Diabetes in Healthy Adults: When Should We Recheck? *Diabetes Care* , 2016-2017.
60. Tuomilehto, J. (2011). A1C as The Method for Diagnosing Diabetes - How Wise is The Choice? *Primary Care Diabetes* , 149-150.
61. Vable, A., Drum, M., Tang, H., Chin, M., Lindau, S., & Huang, E. (Março de 2011). Implications of the new definition of diabetes for health disparities. *Journal of the National Medical Association* , 1-8.
62. Wang, W., Lee, E., Howard, B., Fabsitz, R., Devereux, R., & Welty, T. (2011). Fasting Plasma Glucose and Hemoglobin A1c in Identifying and Predicting Diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* , 363-368.

63. Warkentin, S., Moura, M., Santos, F., & Simony, R. (2008). Diabetes Mellitus: Evolução Histórica e Dietoterápica. *Diabetes Clínica* , 12 - número 4, 325-335.
64. Wexler, D., Nathan, D., Grant, R., Regan, S., Van Leuvan, A., & Cagliero, E. (2008). Prevalence of Elevated Hemoglobin A1c among Patients Admitted to the Hospital without a Diagnosis of Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 4238-4244.
65. Zemlin, A., Matsha, T., Hassan, M., & Erasmus, R. (2011). HbA1c of 6,5% to Diagnose Diabetes Mellitus - Does it Work for Us? -- The Bellville South Africa Study. *PLoS One* , 6 (8), e22558.
66. Zhang, X., Gregg, E., Williamson, D., Barker, L., Thomas, W., Bullard, K., et al. (2010). A1C Level and Future Risk of Diabetes: a Systematic Review. *Diabetes Care* , 1665-1673.