

É a hemoglobina A1C um método fiável para diagnóstico de diabetes tipo 2?

Is hemoglobin A1C a reliable method for the diagnosis of type 2 diabetes?

Ana Isabel Branco¹, Miguel Azevedo², Sandrina Martins¹

¹ Médicas Internas de Medicina Geral e Familiar: Unidade de Saúde Familiar Nova Via – ACES Grande Porto IX Espinho/Gaia

² Médico Especialista de Medicina Geral e Familiar: Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados de Negrelos – ACES Grande Porto I Santo Tirso/Trofa

Correspondência: Ana Isabel Branco · Av. Dr. Antunes Guimarães, 79 – 3º · 4100-079 PORTO · anisabranco@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 06/10/2010, revisto em 30/12/2010 e aceite para publicação em 05/01/2010.

RESUMO

Introdução: De acordo com o Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal, esta patologia afecta 11,7% da população, com uma percentagem total de 43,6% de indivíduos não diagnosticados. A *American Diabetes Association* (ADA 2010) preconiza a A1c como método de rastreio para diagnóstico da Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Valor $\geq 6,5\%$ estabelece diagnóstico, sem necessidade de glicemia em jejum (GJ) ou prova de tolerância à glicose oral (PTGO). **Objectivo:** Rever graus de recomendação (GR), utilizando a escala Oxford, da possível utilização da A1c como método de diagnóstico da DM2, com base na ADA.

Métodos: Pesquisa nos sites de medicina baseada na evidência *Cochrane*, *DARE*, *TRIP* e *PubMed* de meta-análises, revisões sistemáticas, estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 16 anos, inglês. Termos *MESH*: “type 2 diabetes mellitus”; “diagnosis”; “screening”; “hemoglobin A glycosylated”.

Resultados: Dez artigos encontrados, seleccionados cinco - uma revisão sistemática, dois estudos de coorte prospectivos, um estudo analítico transversal e prospectivo e um estudo analítico transversal. A1c e GJ isoladas demonstram ser equivalentes à PTGO no diagnóstico de DM2 (GR A). A A1c apresenta uma sensibilidade inferior à GJ e uma especificidade superior (GR B). Revela-se forte predictor de DM2 e complicações microvasculares (GR A). Oferece menor variabilidade intra-individual (GR B).

Conclusões: A A1c revelou-se um teste diagnóstico fiável, no entanto, dada a sua menor sensibilidade, não será tão adequada como teste de rastreio. Apresenta limitações como o custo e a dificuldade de interpretação da análise perante determinadas condições médicas ou populações. Torna-se necessária a realização de estudos subsequentes para validar a capacidade dos testes A1c, GJ e PTGO em prever as complicações a longo prazo da DM (*end point* clinicamente relevante), que se poderá associar a uma diminuição de custos a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE

A1c; Diagnóstico; Diabetes *mellitus* tipo 2.

ABSTRACT

Background: According to the Study of Diabetes Prevalence in Portugal this pathology affects 11,7% of the population, with a total percentage of 43,6% of non-diagnosed individuals. The *American Diabetes Association* (ADA 2010) preconizes A1c as a screening method for the diagno-

sis of Type 2 diabetes mellitus (DM2). Value $\geq 6,5\%$ establishes diagnosis, without the need of fasting plasma glucose (FPG) or oral glucose tolerance test (OGTT).

Objective: Review Grades of Recommendation (GR), using the Oxford scale, of the possible utilization of A1c as a diagnosis method for DM2, based on ADA.

Methods: Research at Cochrane, DARE, TRIP and PubMed for meta-analysis, systematic reviews, cohort studies and randomized clinical trials, published in the last 16 years in english. MesH terms: "type 2 diabetes mellitus"; "diagnosis"; "screening"; "hemoglobin A glycosylated".

Results: Ten articles found, five selected – a systematic review, two prospective cohort studies, a cross-sectional and prospective analytical study and a cross-sectional analytical study. A1c and FPG isolated demonstrate being equivalent to OGTT in the diagnosis of DM2 (GR A). A1c presents an inferior sensibility to FPG and a superior specificity (GR B). It shows a strong prediction capability of DM2 and microvascular complications (GR A). It offers less intra-individual variability (GR B).

Conclusions: A1c has shown to be a reliable diagnosis test. However, given its inferior sensibility, it won't be that adequate as a screening test. It presents limitations such as cost and difficulty in the interpretation of analyses under certain medical conditions and populations. It becomes necessary the realization of subsequent tests in order to validate the capability of the A1c, FPG, OGTT tests in predicting the complications of DM in the long run (end point clinically relevant). This may be associated with a reduction of long-term costs.

KEY-WORDS

A1c; Diagnosis; Type 2 diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal¹, desenvolvido entre Janeiro 2008 e Janeiro 2009, esta patologia afecta 11,7% da população, havendo uma percentagem total de 43,6% de indivíduos não diagnosticados. Trata-se de uma doença com uma prevalência considerável, que se associa a uma elevada morbi-mortalidade. Na maioria dos casos é assintomática nos estádios iniciais, podendo permanecer sem diagnóstico por vários anos. O diagnóstico precoce, através de um rastreio sistemático, torna-se por isso crucial, uma vez que permite, com controlo adequado, reduzir as complicações a longo prazo. Os testes de rastreio comumente utilizados são a glicemia em jejum (GJ) e a prova de tolerância à glucose oral (PTGO). Segundo as recomendações da Direcção-Geral da Saúde², são critérios diagnósticos (sujeitos a confirmação, na ausência de hiperglicemia ine-

quívoca): a) GJ) $\geq 126\text{mg/dl}$; b) glicemia ocasional $\geq 200\text{mg/dl}$ e sintomas clássicos; c) glicemia às 2 horas $\geq 200\text{mg/dl}$ na PTGO com 75g. Tanto a GJ como a PTGO implicam um jejum de pelo menos 8 horas e, no caso da PTGO, a repetição da medição, sendo que a precisão pode ser influenciada pela não-aderência dos pacientes ao jejum. Alguns estudos demonstraram que a GJ apresenta uma sensibilidade limitada e a PTGO uma baixa reprodutibilidade. Sendo característica da diabetes a hiperglicemia crónica, capaz de causar complicações específicas, faz sentido que uma medida laboratorial como a hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), que avalia a hiperglicemia sustentada, forneça uma melhor noção da presença e gravidade da doença do que a concentração da glucose em unidades isoladas. A *American Diabetes Association* (ADA 2010) preconiza a A1c como único método de rastreio para diagnóstico da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), com um valor diagnóstico

$\geq 6,5\%$ ³. Os valores de corte estabelecidos derivam da associação com as complicações microvasculares, nomeadamente a retinopatia.

Os autores propuseram-se rever as forças de recomendação, segundo a escala da Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence⁴, da possível utilização da A1c como método de diagnóstico eficaz da DM2.

MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa nos sites de medicina baseada na evidência *Cochrane*, *DARE*, *TRIP* e *PubMed* de meta-análises, revisões sistemáticas, estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados, publicados entre Janeiro de 1994 e Março de 2010, na língua inglesa. Os termos *MeSH* utilizados foram: “type 2 diabetes mellitus”; “diagnosis”; “screening” e “hemoglobin A glycosylated”.

Critérios de inclusão:

- População: adultos (>18 anos) sem diagnóstico de diabetes
- Intervenção: utilização do teste da A1c
- Comparação: GJ e/ou PTGO
- Resultados: eficácia no diagnóstico de DM2

A escala Oxford apresenta os Níveis de Evidência (NE) 1 a, b, c/ 2 a, b, c/ 3 a, b/ 4/ 5 e os Graus de Recomendação (GR) A/ B/ C/ D.

RESULTADOS

Foram encontrados dez artigos, tendo sido excluídos cinco (doentes diabéticos; não utilização do teste da A1c; avaliação do controlo metabólico) e seleccionados cinco - uma revisão sistemática, dois estudos de coorte prospectivos, um estudo analítico transversal e prospectivo e um estudo analítico transversal.

Uma revisão sistemática de 2007⁵ incluía 9 estudos transversais – 4 estudos comunitários abrangendo um total de 2 853 063 indivíduos e 5 estudos hospitalares com 1 114 482 participantes. O objectivo era avaliar a eficácia da A1c como teste de rastreio de DM2, comparativamente à GJ, e tendo como referência a PTGO. Verificou-se que a A1c e a GJ foram igualmente eficazes como testes de rastreio da DM2. Na maioria dos estudos, o valor de corte recomendado era $A1c > 6,1\%$. A A1c apresentou uma menor sensibilidade e uma maior especificidade na detecção da DM. Comprovou-se que a A1c tem uma baixa variabilidade intra-individual. As limitações inerentes aos estudos analisados nesta revisão sistemática prendem-se com: a escassez de informação relativa às variantes genéticas (embora pouco significativa dado o elevado número de participantes) e distribuição de géneros, o facto de alguns estudos com amplo espectro de idades não fornecerem estimativas de sensibilidade e especificidade para faixas etárias, haver diferentes grupos étnicos e variações na prevalência de factores de risco de DM, assim como com a variação das metodologias utilizadas nos testes da A1c e GJ (NE 2 a).

Num estudo de coorte prospectivo do mesmo ano⁶, foram seguidas 26 563 mulheres com 45 ou mais anos (média $54,6 \pm 7,1$ anos), durante 10 anos. Pretendia-se determinar se os níveis de A1c eram preditores da incidência de DM e doença cardiovascular (DCV) – enfarte agudo do miocárdio não fatal, revascularização coronária, acidente vascular cerebral isquémico e morte de etiologia cardiovascular. Concluiu-se que a A1c foi um forte predictor independente do risco de desenvolver DM, mas não apresentou associação significativa com a DCV. O risco tornou-se mais elevado para valores de A1c de 5,0 a 5,5%. Este estudo demonstrou a importância prognóstica da A1c, uma vez que ocorreu elevação dos níveis de A1c previamente

ao desenvolvimento clínico de DM2. A coorte compreendia uma população de baixo risco com mulheres saudáveis, caucasianas, predominantemente não-hispânicas, sendo que os resultados não poderão ser generalizados a outros grupos (raciais, étnicos, mais jovens, homens). Aproximadamente 20% daquelas com $A1c \geq 7,0\%$ não desenvolveram DM e teriam sido incorrectamente diagnosticadas baseados apenas neste critério. Como outra limitação do estudo, pudemos verificar que os níveis de glicemia não estavam disponíveis (NE 1 b).

Em 2004, um estudo de coorte prospectivo⁷ com 3 anos de seguimento de 1 197 indivíduos (94% homens, entre os 45-64 anos), propôs-se avaliar se os valores de A1c permitiam a estratificação do risco de desenvolver DM. O nível basal de A1c revelou-se um predictor significativo de DM de novo. Verificou-se uma incidência anual de DM de 0,8% para uma $A1c \leq 5,5\%$ (normal); de 2,5% para uma $A1c = 5,6-6,0\%$ (normal-alta); de 7,8% para uma $A1c = 6,1-6,9\%$ (alta). Pelos dados obtidos, conclui-se que os pacientes com baixo risco só precisariam de efectuar novo rastreio após 3 anos; os de alto risco necessitariam de um seguimento mais apertado e eventualmente tratamento para reduzir o risco de DM. Apontam-se as seguintes limitações: não foi efectuado um rastreio anual, apenas quando a A1c basal era igual ou superior a 6,0% foi pesquisada a GJ (diminuindo assim a probabilidade de detectar DM naqueles com $A1c < 6,0\%$) e 94% da população era do género masculino (NE 1 b).

Um estudo analítico transversal e prospectivo de 1994⁸, abrangeu uma população seguida durante 9 anos, de 960 índios Pima (Arizona), com 25 ou mais anos de idade, numa relação de 384 homens para 576 mulheres. Foi avaliada a comparação da eficácia dos testes A1c, GJ e PTGO no diagnóstico de DM2 e na predição de complicações microvasculares específicas da DM. Foi

demonstrado que A1c e GJ isolados são alternativas aceitáveis à PTGO no diagnóstico de DM. Os três testes foram predictores de retinopatia e nefropatia. A PTGO teve maior capacidade predictor da incidência de retinopatia (não estatisticamente significativa); tendo-se verificado uma prevalência idêntica para os três testes. A incidência e prevalência de nefropatia revelaram-se similares nos três casos. A associação da nefropatia com os níveis glicémicos revelou-se menos forte. A A1c mostrou maior especificidade e a PTGO maior sensibilidade na predição de complicações microvasculares. De referir que este estudo utilizou uma população com elevada prevalência de DM (NE 1 b).

Em 2004, Mollet et al⁹ realizaram um estudo analítico transversal para determinar a validade da A1c como método diagnóstico de DM2, comparativamente à GJ e PTGO. A população era constituída por 454 indivíduos, 52% do género masculino, com uma média de idades de 65 ± 3 anos. A correlação entre níveis de A1c, GJ e PTGO revelou-se significativa. Demonstraram que a aplicação de uma técnica combinada, nos casos de GJ de 110 a 125mg/dl, com $A1c \geq 5,94\%$ (+3 desvios padrão) apresentou uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 95%. O valor de corte $A1c \geq 5,51\%$ apresentou uma sensibilidade de 76% e uma especificidade de 85%, consideradas aceitáveis. O facto de ter sido estudada uma população em que todos os indivíduos apresentavam pelo menos um factor de risco para desenvolver DM2 pôde conduzir a uma sobre estimativa dos valores preditivos positivos e negativos. Quando utilizados valores de corte mais altos, a especificidade aumentava, à custa de uma diminuição da sensibilidade (NE 2 b).

CONCLUSÕES

A A1c revela-se uma forte predictor independente do risco de desenvolver DM2

(GR A) e complicações microvasculares, sobretudo retinopatia (GR A). Os testes da A1c e GJ isolados demonstram ser equivalentes ao da PTGO no diagnóstico de DM2 (GR A). A A1c oferece uma sensibilidade inferior e uma especificidade superior à GJ (GR B). Apresenta uma menor variabilidade intra-individual (GR B).

Como vantagens, o teste da A1c demonstra boa reprodutibilidade em medições repetidas ao longo do tempo em indivíduos não diabéticos e uma boa correlação com a probabilidade de desenvolver complicações crónicas microvasculares. É mais conveniente para o paciente (a análise pode ser obtida em qualquer altura, sem preparação prévia, não requer sobrecarga de glucose) e apresenta maior facilidade de tratamento da amostra (é relativamente estável à temperatura ambiente).

Por outro lado, subsistem limitações. Verifica-se uma concordância incompleta entre o valor da A1c e da GJ, ocorrendo uma valorização da especificidade em detrimento da sensibilidade, o que poderá levar a uma diminuição da ocorrência de falsos positivos, mas também a um aumento do atraso diagnóstico se $A1c < 6,5\%$. A decisão de utilizar a A1c como método diagnóstico deve ter em conta condições que interferem com a sua acuidade (hemoglobinopatias) ou que alteram a semivida eritrocitária (anemias hemolíticas, hemorragias abundantes, transfusões de sangue, ...) e ainda valores de corte específicos de populações (variável com etnicidade, idade, género e prevalência de diabetes na população). O *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) iniciou em 1996 um processo de padronização laboratorial, através do método de cromatografia de troca iónica e electroforese em gel de agarose. Assim, nos laboratórios com método certificado pelo NGSP e padronizado em relação ao doseamento de referência do *Diabetes Control and Complications Trial* (que actualmente com-

preendem a maioria dos laboratórios em Portugal), um valor de $A1c \geq 6,5\%$ estabelece o diagnóstico de DM¹⁰. Embora nalguns locais o custo elevado possa inviabilizar a sua utilização, a longo prazo poderá revelar-se uma análise custo-efectiva, dado o factor preditivo de complicações.

Mantém-se a necessidade de aprofundar a investigação no sentido de validar a capacidade dos testes A1c, GJ e PTGO em prever as complicações a longo prazo da DM (*end point* clinicamente relevante), para se poder concluir acerca do melhor método de rastreio da DM2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal. PREVADIAB 2009. Direcção-Geral da Saúde.
2. Actualização dos Critérios de Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus. Direcção-Geral da Saúde. Circular Normativa N° 09/DGCG de 04/07/02.
3. International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327-34.
4. Disponível em: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels
5. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2007;24(9):1054.
6. Pradhan AD, et al. HbA1c Predicts Diabetes but not cardiovascular disease in non-diabetic women. *Am J Med*. 2007;120(8):720-7.
7. Edelman D, et al. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med*. 2004;19:1175-80.
8. McCance DR, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ*. 1994;308:1323-8.
9. Mollet JJ, et al. Diagnosing type 2 diabetes mellitus: in primary care, fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin do the job. *Aten Primaria*. 2004. 34:222-7.
10. Classificação e diagnóstico da diabetes mellitus – o que há de novo em 2010. Saraiva J, et al. *Rev Port Diabetes*. 2010;5(2):77-82.