

HEMOGLOBINA GLICADA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DIABETES EM AMOSTRA POPULACIONAL DE XANGRI-LÁ, BRASIL

GLYCATED HEMOGLOBIN IN THE EARLY DIAGNOSIS OF DIABETES IN A POPULATION SAMPLE FROM XANGRI-LÁ, BRAZIL

Nilton Leite Xavier¹, Carlos José Goi Jr², Geórgia Xavier Barbieri³, Pâmela Monique Campos⁴

Clin Biomed Res. 2014;34(2):152-156

1 Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brazil.

2 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brazil.

3 Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brazil.

4 Atenção Básica em Saúde do Município de Xangri-Lá, Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brazil.

Autor correspondente:

Nilton Leite Xavier

E-mail: 00003774@ufrgs.br

Rua João Paetzel, 551

91330-280 - Porto Alegre, RS, Brazil

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em 2010, a Associação Americana de Diabetes confirmou o uso da hemoglobina glicada (A1c) como exame diagnóstico de diabetes mellitus, com valores $\geq 6,5\%$. A A1c é uma alternativa para o diagnóstico de pré-diabetes com limiar entre 6 a 6,4% para avaliar a prevalência de pré-diabetes e diabetes em pessoas assintomáticas.

MÉTODOS: Este estudo transversal de base populacional usou a A1c e avaliou sua correlação com fatores de risco. Os participantes foram incluídos entre agosto/2012 e julho/2013. Os participantes residem no município de Xangri-Lá e têm entre 30 e 69 anos. As variáveis são: A1c, índice de massa corporal (IMC), idade, história familiar de diabetes e escolaridade. Coletou-se sangue, não exigindo jejum, para dosagem da A1c, utilizando-se a avaliação por cromatografia líquida de alta performance, de troca iônica: Variant II Turbo – BioRad.

RESULTADOS: Incluímos 328 indivíduos, dos quais 31 têm A1c $\geq 6,0\%$, resultando em uma prevalência de 9,5%. Os fatores de risco para A1c $\geq 6\%$ foram obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²), $p = 0,001$; idade ≥ 50 anos, $p = 0,04$; presença de história familiar de diabetes, $p = 0,01$; e até cinco anos de estudo, $p = 0,02$.

CONCLUSÃO: Demonstramos que a obesidade, na faixa etária do estudo, a idade a partir de 50 anos e a baixa escolaridade foram associadas com A1c $\geq 6,0\%$ e são compatíveis com indivíduos com pré-diabetes e diabetes assintomáticos no município de Xangri-Lá.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; hemoglobina glicada; diagnóstico precoce

ABSTRACT

INTRODUCTION: In 2010, the American Diabetes Association established the use of glycated hemoglobin (A1c) as a diagnostic test for diabetes mellitus (DM2), with values $\geq 6.5\%$. A1c has been an alternative for the diagnosis of pre-diabetes, with a diagnostic threshold between 6% and 6.4% to evaluate the prevalence of pre-diabetes and diabetes among asymptomatic patients.

METHODS: This population-based, cross-sectional study used A1c and evaluated the associated risk factors. Subjects were recruited between August 2012 and July 2013, lived in the municipality of Xangri-Lá, Brazil, and were between 30 and 69 years old. The analyzed variables were: A1c, body mass index (BMI), age, family history of diabetes, and educational attainment. Blood samples were collected for evaluation of A1c and did not require fasting. The samples were analyzed using the

Variant II Turbo (BioRad), a high-performance liquid chromatography system with ionic exchange.

RESULTS: Of the 328 subjects studied, 31 had $A1c \geq 6.0\%$, resulting in a 9.5% prevalence. Risk factors for $A1c$ values $\geq 6.0\%$ were obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), $p = 0.001$; age ≥ 50 years, $p = 0.04$; family history, $p = 0.01$; and having up to five years of study, $p = 0.02$.

CONCLUSION: We demonstrate that obesity in the age group of the study, ages above 50 years, and low educational attainment were associated with $A1c$ values $\geq 6.0\%$ and were compatible with asymptomatic diabetes mellitus and pre-diabetes mellitus in the municipality of Xangri-Lá.

Keywords: *Diabetes mellitus; glycated haemoglobin; screening*

Baseada no julgamento de consenso do Comitê Internacional de Especialistas, em 2010, a Associação Americana de Diabetes (ADA) confirmou o uso da hemoglobina glicada ($A1c$) como teste para o diagnóstico de diabetes mellitus (DM), no limiar de $\geq 6,5\%$ ¹. A $A1c$ se correlaciona tanto com a concentração média de glicose, no período de 8 a 12 semanas, quanto com as complicações da DM²⁻⁴. Um estudo realizado com 497 sujeitos chineses, com ponto de corte da $A1c \geq 6,5\%$, mostrou sensibilidade de 62,7% e especificidade de 93,5%, concordando com as recomendações da ADA⁴.

Uma padronização trouxe a redução da variabilidade da $A1c$ entre os laboratórios de análise clínica. A $A1c$ está recomendada para o diagnóstico de DM, aumentando a necessidade de uma análise com ótima performance para assegurar aos clínicos a certeza do diagnóstico⁵⁻⁷. Com melhor desempenho da análise, expandiu-se o uso da $A1c$ como um teste de rastreio, com valores de $A1c \geq 6,5\%$, e verificou-se que a idade, etnia, deficiência de ferro e hemoglobinopatias são parâmetros que afetam a $A1c$, mas esta tem menor variação intraindividual que a glicemia e prediz melhor as complicações tanto micro quanto macrovasculares⁸⁻¹³.

Há um consenso de que o limiar é $A1c \geq 6,5\%$ para o diagnóstico de DM, mas não para pré-DM¹⁴. Um estudo indica valores de 5,9 a 6,4% para pré-DM¹⁵ e outro indica o ponto de corte de 6,1%^{16,17}.

Estudos sobre a prevalência de DM mostram que, na faixa etária de 30 a 69 anos, para a população brasileira, a detecção está em torno de 7,6 a 12,1%, e, para o pré-DM, 7,8%. A estimativa do total de portadores de diabetes no

Brasil corresponde a 5,9% da população total¹². Em Xangri-Lá, com 12.405 habitantes, conforme o censo de 2010 do IBGE, a taxa de diabetes é de 4,6%, com 580 diabéticos cadastrados, e se considerarmos que 5.124 estão na faixa etária de 30 anos a 69 anos, a prevalência é de 9% para essa idade, usando a matriz de cálculo para estimativa segundo dados do IBGE¹³.

No município de Xangri-Lá¹⁸, 728 mulheres com 20 anos ou mais foram analisadas, e a prevalência da obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^3$, foi 26,9%, sendo que ela aumenta com a idade, e, após os 60 anos, 49,3% eram obesas. Com base nessa experiência, que inclui idade e obesidade associadas, fatores de risco para DM, projetou-se estudo para avaliar esses fatores de risco presentes nessa população de cidade litorânea do sul do Brasil com esse exame ainda não adotado no Brasil para o diagnóstico de DM. O objetivo foi avaliar a prevalência de DM e pré-DM entre pessoas assintomáticas em amostra populacional de Xangri-Lá, usando o teste da $A1c \geq 6,0\%$, e correlacioná-lo com variáveis que representam potenciais fatores de risco para DM.

MÉTODOS

Este é um estudo transversal de base populacional, realizado no município de Xangri-Lá, que se situa no litoral norte do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob nº 120147, sendo elegíveis as pessoas do município com mais de 29 anos e sem diagnóstico prévio de DM. Considerando-se que a população na faixa etária de 30 a 69 anos

é de 5.124 indivíduos, que a expectativa de DM não diagnosticada é de 9%^{12,13} e aceitando que o menor valor é 6%, com intervalo de confiança (IC) de 95%, o tamanho da amostra é de 327 pessoas. Em Xangri-Lá existem quatro postos de saúde, da Estratégia de Saúde da Família (ESF), distribuídos nos bairros Guará, Rainha, Figueirinha e Centro. No recrutamento, procurou-se manter a proporção populacional das áreas, com 25, 25, 13 e 37%, respectivamente. Os participantes foram recrutados aleatoriamente e abordados em visita domiciliar por equipe treinada, ou na sala de espera, ao adentrarem o Posto de Saúde do município, pelo coordenador ou enfermeira treinada.

Após a explicação dos objetivos e obtenção do consentimento informado, preencheu-se a planilha com dados socioeconômicos e as variáveis necessárias à pesquisa, porém a inclusão se completava com a coleta da amostra de sangue, realizada em data agendada. Os dados obtidos foram recordatórios, e, na coleta de sangue para hemograma e dosagem da A1c, não foi solicitado jejum. O hemograma mostrando anemia ou alterações da hemoglobina (Hb) seria fator de perda.

Utilizou-se, para avaliar a A1c, a cromatografia líquida de alta performance (CLAP), de troca iônica, Variant II Turbo – BioRad³. A A1c foi categorizada em $\geq 6,0\%$ (ponto de corte para valores alterados) e até $5,9\%$ (normal); a idade, variável contínua, foi categorizada em 30 anos a 49 anos e 50 anos a 69 anos; e o IMC, variável contínua, foi categorizado em ≥ 30 (obeso) e até $29,9 \text{ kg/m}^2$ (não obeso). A história familiar de diabetes foi categorizada como primeiro grau, caso ocorresse em pai, mãe e ou irmão, como outro grau parental ou como inexistente. Outras variáveis contínuas foram renda familiar, escolaridade e idade da menarca. A renda familiar foi categorizada em até três e mais de três salários, a escolaridade foi categorizada em até cinco anos e mais de cinco anos de estudo, e a menarca em até 11 anos e mais de 11 anos.

A estatística das variáveis quantitativas foi pelos parâmetros tradicionais, média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram analisadas pelo χ^2 . Para duas amostras independentes usamos o teste t para as médias, onde a variância é avaliada pelo Teste de Levene. O $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Um total de 538 indivíduos de ambos os sexos, com idade dos 30 anos aos 69 anos, foram convidados a

participar da pesquisa. Desses, incluíram-se 330 que fizeram a coleta de sangue. Um já com diagnóstico de DM e outro com 70 anos foram excluídos do estudo, resultando em um total de 328 pacientes incluídos na análise. Desses, 82 participantes do Guará, 83 do Rainha, 44 do Figueirinha e 119 do Centro foram incluídos, com o percentual de 25, 25,3, 13,4 e 36,3%, respectivamente. Trinta e um dos 328 participantes apresentaram $A1c \geq 6,0\%$, resultando em uma prevalência de 9,5%.

As variáveis demográficas, com média e desvio padrão, estão na Tabela 1. Participaram 193 indivíduos com idade entre 30 anos e 49 anos e 135 com idade entre 50 anos e 69 anos. Há sete analfabetos (2,2%) e quatro com um ano de estudo (1,3%). Há oito indivíduos com $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ (2,4%) e cinco indivíduos com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (1,5% com obesidade mórbida).

Ao correlacionar homens e mulheres com a variável contínua Hb, o teste de Levene teve $p=0,56$, e a diferença das médias avaliadas pelo teste t de Student teve $p=0,001$. Ao fazer a correlação com a A1c, o teste t ($p=0,37$) não foi significativo, mostrando que o sexo não foi associado com A1c.

As médias do IMC foram correlacionadas com as variáveis categorizadas, idade e A1c e gênero (masculino ou feminino). As variâncias foram significantes para idade e gênero, e o teste t não obteve significância estatística. Ao analisar o IMC versus a A1c, obteve-se Levene com $p = 0,86$ e teste t com $p = 0,001$, mostrando que quando a A1c $\geq 6\%$, o IMC é, em média, $3,87 \text{ kg/m}^2$ mais alto, com IC de 95%, variando entre 2,1 e $5,6 \text{ kg/m}^2$.

As análises da A1c incluindo obesidade, idade mais avançada e outras variáveis estão nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 1: Variáveis demográficas.

Variáveis	Média $\pm$ Desvio padrão	N considerado
Idade dos participantes	47,24 $\pm$ 10,47 anos	328
Idade dos homens	48,4 $\pm$ 10,65 anos	130 (40%)
Idade das mulheres	46,47 $\pm$ 10,31 anos	198 (60%)
Idade da menarca	12,93 $\pm$ 1,81 anos	195
IMC dos participantes	27,87 $\pm$ 4,82 kg/m^2	328
IMC dos homens	28,09 $\pm$ 4,02 kg/m^2	130
IMC das mulheres	27,76 $\pm$ 5,29 kg/m^2	198
Hb	13,97 $\pm$ 1,21 g%	328
A1c	5,37 $\pm$ 0,47 %	328
Salário mínimo do Brasil	3,14 $\pm$ 2,81	325
Escolaridade	7,28 $\pm$ 3,91 anos	320

N: número de indivíduos na amostra; IMC: índice de massa corporal; Hb: hemoglobina; A1c: hemoglobina glicada.

Tabela 2: Relação da A1c $\geq 6,0\%$ com obesos e idade acima de 50 anos.

Variável	n (%)	Valor p	RP (IC95%)
Obeso: IMC ≥ 30 kg/m ²	92 (28)	0,001	4,85; (2,25-10,48)
Idade: de 50 anos até 69 anos	135 (41)	0,04	2,13; (1,01-4,51)

A1c: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 3: Relação da A1c $\geq 6,0\%$ com outras variáveis em estudo.

Variável em análise	Total de Participantes	Valor p	RP (IC95%)
Menarca até 11 anos (n = 46)	195	0,07	2,41 (0,89-6,98)
Escolaridade até 5 anos (n = 139)	320	0,02	2,44 (1,12-5,33)
Até três salários mínimos (n = 229)	325	0,08	2,33 (0,86-6,26)

A1c: hemoglobina glicada; N: número de participantes da variável; RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

A A1c alterada e a história familiar de diabetes, em 109 indivíduos dos 312 participantes dessa amostra, categorizando pai, mãe e irmãos como 1º grau, versus outro grau de parentesco ou ausência de história familiar, apresentaram $p = 0,01$, razão de prevalência (RP) de 2,49, com IC95% (1,17-5,28), para A1c $\geq 6,0\%$. Ao correlacionar a história de diabetes de primeiro grau com a obesidade, verificou-se que 36,7% são obesos, enquanto que no outro grupo a obesidade ocorre em 25,1%. A RP foi 1,72 com IC95% (1,04-2,85) e $p = 0,03$.

DISCUSSÃO

Dados da literatura^{3,4,7,8} e estudo prévio¹⁸, com fatores de risco para DM no município de Xangri-Lá, são suficientes para justificar essa pesquisa, embora no Brasil não existam trabalhos que usem a A1c como diagnóstico. Verificou-se que, em média, os homens têm 1,64 g% de hemoglobina a mais do que as mulheres e com IC95% entre 1,44 e 1,84 g%. A diferença de 1,64 g% tem significância estatística, porém essa diferença de Hb não interfere nos valores da A1c.

Quando se relaciona o IMC com a idade e o gênero, a diferença se dá ao acaso, sem significância estatística. Isso se deve ao equilíbrio da distribuição do IMC nos grupos, conforme se verifica na Tabela 1, onde tanto o IMC quanto a idade não apresentam diferença estatística nos

grupos masculino e feminino. Quando a correlação é com a A1c $\geq 6\%$, o IMC, em média, é 3,87 kg/m² mais alto ($p = 0,001$), confirmando a influência do IMC como risco para DM e pré-DM.

Na Tabela 2 temos os resultados que demonstram que tanto a obesidade como a idade, a partir dos 50 anos, são fatores de risco para valores elevados de A1c. A razão de prevalência de o obeso ter valores de A1c $\geq 6,0\%$ é de 4,85 vezes mais do que o não obeso, nessa amostra. Aquele grupo apresenta uma diferença na média do IMC de mais 3,87 kg/m².

Cotejando o nosso estudo, que apresentou prevalência de 9,5%, para valores de A1c que correspondem a pré-DM e DM, verifica-se que ele está adequado aos resultados internacionais. Um estudo estabeleceu a prevalência de 9,6% para diabetes na idade adulta, ≥ 20 anos, usando A1c $\geq 6,5\%$, e outros 3,5% de alto risco para diabetes, usando A1c de 6,0 a $< 6,5\%$ ²⁰. Um grupo coreano, com 7.307 participantes, teve prevalência de 10,9% para DM e pré-DM, usando valores de A1c $\geq 5,7\%$ ¹⁹.

Na Tabela 3, apenas a baixa escolaridade foi estatisticamente significativa para valores de A1c $\geq 6,0\%$. A renda familiar, com ponto de corte em três salários mínimos, demonstrou tendência, com $p=0,08$. Merece novo estudo com outro ponto de corte.

A história familiar de DM, em primeiro grau no grupo de 109 pessoas, apresentou uma RP para A1c $\geq 6,0\%$ de 2,5 vezes mais quando comparado com os indivíduos sem história familiar de diabetes ou outro grau parental. Merece destaque a presença da obesidade em 36,7% desse grupo, ainda que a DM apresente uma associação familiar, sugerindo um componente genético. Os resultados apontam que a obesidade tem papel importante nesse grupo, com RP=1,72.

Escolheu-se a faixa etária de 30 anos a 69 anos porque a literatura refere que o rastreamento do DM parece ser custo-efetivo na faixa etária de 40 a 70 anos, sendo mais rentável para os grupos de hipertensos e obesos. Não existe um teste perfeito, mas a A1c não requer jejum, tem menor variabilidade individual e representa a média glicêmica dos últimos três meses^{10,11}.

Em suma, nosso estudo realizado em população de cidade litorânea do sul do Brasil demonstrou que a obesidade, na faixa etária do estudo, a idade a partir de 50 anos e a baixa escolaridade estão associadas com A1c $\geq 6,0\%$

e são compatíveis com indivíduos com pré-DM e DM assintomáticos. Os resultados confirmam a importância de ações preventivas nesse grupo de risco de focadas na realização de um diagnóstico mais precoce.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Joíza Lins Camargo, consultora no Hospital de Clínicas de Porto Alegre sobre a técnica de dosagem da A1c.

REFERÊNCIAS

- Malkani, Samir & Mordes, John P. The implications of using hemoglobin A1C for diagnosing diabetes mellitus. *Am J Med.* 2011;124:395-401.
- 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.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35:S64-71.
- Seo HA, Lee IK. An emerging diabetes mellitus diagnosis modality: HbA1c. *Korean J Intern Med.* 2012;27:39-40.
- Agarwal N, Joshi S, Deshpande VK, Biswas DA. Correlation between glycated haemoglobin and glucose testing for diabetes mellitus screening. *Indian J Med Sci.* 2013;67:149-54.
- Pimazoni Netto A, Andrioli A, Fraige Filho F, Tambascia M, Gomes MB, et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Patol Med Lab.* 2009;45:31-48.
- Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB, National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem.* 2011;57:205-14.
- Higgins T. HbA(1c) - an analyte of increasing importance. *Clin Biochem.* 2012;45:1035-45.
- d'Emden MC, Shaw JE, Colman PG, Colagiuri S, Twigg SM, et al. The role of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust.* 2012;197:220-1.
- Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modeling. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-125.
- Bennett CM, Guo M & Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2007;24:333-43.
- IBGE. Dados recentes reacendem a polêmica sobre o número de pessoas com diabetes no Brasil. [Acesso: 2013 maio 5]. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/colunistas/20-dr-augusto-pimazoni-netto/158-dados-recentes-reacendem-a-polemica-sobre-o-numero-de-pessoas-com-diabetes-no-brasil>
- IBGE. Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade, Rio Grande do Sul - 2010. [Acesso: 2013 maio 4]. Disponível em www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice/frm_piramide.php?codigo=43
- Kharroubi AT, Darwish HM, Abu Al-Halawed AI, Khammash UM. Evaluation of glycated hemoglobin (HbA1c) for diagnosing type 2 diabetes and prediabetes among Palestinian Arab population. *PLoS One.* 2014;9:e88123.
- Everett CJ, Thompson OM. Associations of dioxins, furans and dioxin-like PCBs with diabetes and pre-diabetes: is the toxic equivalency approach useful? *Environ Res.* 2012;118:107-11.
- Wu S, Yi F, Zhou C, Zhang M, Zhu Y, et al. HbA1c and the diagnosis of diabetes and prediabetes in a middle-aged and elderly Han population from northwest China (HbA1c). *J Diabetes.* 2013;5:282-90.
- Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin S. Estimating the potential population impact of stepwise screening strategies for identifying and treating individuals at high risk of type 2 diabetes: a modelling study. *Diabet Med.* 2012;29:893-904.
- Xavier NL, Ribeiro PLI. Obesidade na população feminina: município de Xangri-Lá: perfil de risco. *Rev HCPA.* 2009;29:109-14.
- Park SH, Yoon JS, Won KC, Lee HW. Usefulness of glycated hemoglobin as diagnostic criteria for metabolic syndrome. *J Korean Med Sci.* 2012;27:1057-61.
- Infanti JJ, Dunne FP, Dea AO, Gillespie P, Gibson I, Glynn LG, et al. An evaluation of Croí MyAction community lifestyle modification programme compared to standard care to reduce progression to diabetes/pre-diabetes in women with prior gestational diabetes mellitus (GDM): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2013;14:121-34.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes mellitus: three cohorts of US men and women. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1328-35.

Recebido: 01/04/2014

Aceito: 23/05/2014