

USO DA HEMOGLOBINA GLICADA NO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS – REVISÃO DE LITERATURA

USE OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN THE DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS - LITERATURE REVIEW

Renato Magalhães Costa*
Ana Paula Pina*
Andrea Silva de Carvalho**
Urbino da Rocha Tunes***
Roberta Santos Tunes****

Unitermos

Hemoglobina Glicada;
Diabetes Mellitus;
Diagnóstico..

RESUMO

A Organização Mundial de Saúde considera Diabetes Mellitus (DM) uma pandemia e, conseqüentemente, um sério problema de saúde pública. Classicamente, os exames laboratoriais Glicemia em Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose são realizados para o diagnóstico de DM. Recentemente, a Associação Americana de Diabetes (ADA) preconizou o uso da Hemoglobina Glicada (HbA1C), com limiar de 6,5%, para essa finalidade. Esse trabalho tem como objetivo revisar a literatura acerca da utilização de Hemoglobina Glicada no diagnóstico de pacientes diabéticos. A HbA1C é o exame laboratorial padrão ouro para o acompanhamento metabólico de diabéticos e apresenta várias vantagens, como: representa a média glicêmica no período de 30 a 90 dias precedente à realização do exame; apresenta uma maior comodidade para o paciente porque prescinde o jejum; possui uma maior estabilidade pré-analítica quando comparado aos outros exames utilizados com essa função; é menos susceptível à perturbações cotidianas. Entretanto, existem várias limitações para seu uso. O resultado do exame pode ser alterado por diversos fatores, como: presença de hemoglobinas variantes, anemias hemolíticas, anemias nutricionais, uremia, gravidez e perda aguda de sangue. Além disso, a literatura mostra diferenças de sensibilidade e especificidade de HbA1C quando avaliados pacientes de diferentes etnias e faixas etária. O limiar de 6,5% não deve ser considerado ideal para todas populações. Até a determinação de valores de corte que apresentem comprovada

* Cirurgião-dentista graduado pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

** Cirurgiã-dentista graduada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

*** Doutor em Imunologia (Instituto de Ciências da Saúde - UFBA) e Professor Titular da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

**** Doutora em Clínica Odontológica (área de concentração: Periodontia) (UNICAMP) e Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

eficácia diagnóstica, é mais sensato o uso de Glicemia em Jejum e do Teste Oral de Tolerância à Glicose para avaliação de pacientes com suspeita de DM.

ABSTRACT

Uniterms:

Hemoglobin;
Diabetes Mellitus;
Diagnosis.

The World Health Organization considers Diabetes Mellitus (DM) a pandemic and, consequently, a serious public health issue. Classically, laboratory tests of Fasting Glucose and Oral Glucose Tolerance Test are performed for the diagnosis of DM. Recently, the American Diabetes Association (ADA) advocated the use of Glycated Hemoglobin (HbA1C), with a threshold of 6.5%, for this purpose. This work aims to review the literature on the use of Glycated Hemoglobin in the diagnosis of diabetic patients. HbA1C is the gold standard laboratory test for the metabolic follow-up of diabetics patients and presents several advantages, such as: it represents the glycemic mean in the period from 30 to 90 days preceding the test; presents a greater convenience because the patient does not need to fast; has a greater pre-analytical stability when compared to the other tests used with this function; is less susceptible to daily disturbances. However, there are several limitations to its use. The result of the examination can be altered by several factors, such as the presence of variant hemoglobins, hemolytic anemias, nutritional anemias, uremia, pregnancy and acute blood loss. In addition, the literature shows differences in sensitivity and specificity of HbA1C when evaluated in patients of different ethnicities and age groups. The 6.5% threshold should not be considered ideal for all populations. Until a determination of cutoff values that have proven diagnostic efficacy, the use of Fasting Glucose and the Oral Glucose Tolerance Test is more reasonable for the evaluation of patients with suspected of DM.

INTRODUÇÃO

Diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina, ou ambos¹. Apesar da definição, base fisiopatológica e muito do manejo do DM ser centrado na glicose, ele é uma desordem metabólica verdadeira², levando a uma variedade de anormalidades metabólicas envolvendo carboidratos, lipídeos e proteínas³. Fatores ambientais e genéticos contribuem para o desenvolvimento da doença^{4,5}.

Diabetes Mellitus (DM) tem aumentado a uma taxa tão alarmante em todo o mundo que,

recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença uma epidemia⁶.

Classicamente, o diagnóstico de DM é obtido com os exames laboratoriais Glicemia em Jejum¹ e o Teste Oral de Tolerância à Glicose⁷, ambos considerados padrão ouro para essa finalidade. Para o acompanhamento metabólico dos pacientes diabéticos, o exame Hemoglobina Glicada (HbA1C) é utilizado e é o padrão ouro^{8,9}.

Em 2009, o Comitê Internacional de Especialistas¹⁰ preconizou o uso de Hemoglobina Glicada também para o diagnóstico de DM.

Esse trabalho tem como objetivo revisar a literatura acerca do uso do exame laboratorial Hemoglobina Glicada como elemento de diagnóstico de Diabetes Mellitus.

REVISÃO DE LITERATURA

HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1C)

A hemoglobina A1c (HbA1C) foi aceita como um índice de controle glicêmico desde meados dos anos 1970 e é o melhor marcador para complicações diabéticas microvasculares. Clinicamente, é agora usada para avaliar o controle glicêmico em diabéticos¹¹.

Hemoglobina glicada é continuamente formada nos eritrócitos como um produto de uma reação não enzimática entre a glicose e a proteína hemoglobina, que carrega oxigênio. A ligação da glicose com a hemoglobina é altamente estável. O teste HbA1C é usado para mensurar os níveis médios de glicemia no período precedente de 30 a 90 dias¹².

A diversidade na bioquímica de glicação, requisitos clínicos e demandas de gestão resultaram em uma ampla gama de métodos que estão sendo desenvolvidas desde que HbA1C foi descrito na década de 1960¹³. Os ensaios são mais confiáveis quando certificados pelo Programa Nacional de Normalização da Hemoglobina, mas estão sujeitos a fatores

de confusão e modificadores de efeito, particularmente na definição de anormalidades hematológicas. Outras medidas de controle glicêmico crônico, frutossamina e 1,5-anidroglicitol, são muito menos utilizadas¹¹.

A Associação Americana de Diabetes¹⁴ cita algumas vantagens do uso da Hemoglobina Glicada: ela representa uma média glicêmica no período precedente de 1 a 3 meses; possui uma maior conveniência, porque prescinde o jejum de 08 horas necessário para a realização dos exames laboratoriais Glicemia em Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose; parece apresentar uma maior estabilidade pré-analítica (quando comparada como os dois exames supracitados); e é menos alterada por perturbações cotidianas.

Entre suas limitações, pode-se citar: maior custo financeiro¹; pode ser afetada pela presença de hemoglobinas variantes, anemias hemolíticas e nutricionais, uremia, gravidez e perda aguda de sangue¹⁵; não fornece uma medida de variabilidade glicêmica, como crises de hipoglicemia¹⁴.

HEMOGLOBINA GLICADA NO DIAGNOSTICO DE DM

Atualmente. Existem quatro critérios laboratoriais utilizados para o diagnóstico de Diabetes Mellitus, descritos na tabela 1.

Tabela 1. Exames laboratoriais usados no diagnóstico de DM. Adaptado de: ADA¹. *A repetição do exame é necessária somente na ausência de manifestações clínicas de hiperglicemia inequívoca.

EXAME	NORMAL	ALTO RISCO PARA DM	DIABETES MELLITUS
Glicemia em Jejum	< 100 mg/dl	100 mg/dl a 125 mg/dl	> ou = 126 mg/dl (repetir teste para confirmação*)
Teste Oral de Tolerância à Glicose	<140 mg/dl	140 mg/dl a 199 mg/dl	> ou = 200 mg/dl (repetir teste para confirmação*)
Hemoglobina Glicada (HbA1C)	< 6,4%	5,7% a 6,4%	> ou = 6,5% (repetir teste para confirmação*)
Glicemia Casual	–	–	> ou = 200 mg/dl + sintomas de DM

O Comitê Internacional de Especialistas¹⁰ afirma que o grande volume de dados provenientes de várias populações estabeleceu atualmente um nível de HbA1C associada com um aumento da prevalência da retinopatia moderada que proporciona forte justificativa para a atribuição de um ponto de corte de HbA1C de 6,5% para o diagnóstico da diabetes. Para o Comitê, este ponto de corte não deve ser interpretado como uma linha divisória absoluta entre glicemia normal e diabetes; no entanto, o nível de A1C de 6,5% é suficientemente sensível e específico para identificar indivíduos que estão em risco de desenvolver retinopatia e que devem ser diagnosticados como diabéticos.

Cowie et al.¹⁶ examinaram a prevalência de DM e alto risco para DM utilizando Hemoglobina Glicada na população americana, no período de 2003 a 2006. A amostra foi composta por 14611 indivíduos com idade igual ou superior à 12 anos. Os voluntários foram examinados com o uso da Hemoglobina Glicada, Glicemia em Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose em subgrupos. HbA1C detectou apenas 30% de DM não diagnosticado; por outro lado, o Teste Oral de Tolerância à Glicose detectou 90% de DM não diagnosticado e o Glicemia em Jejum detectou 100%. Uma proporção relativamente elevada (19%) de DM foi detectada pelos outros dois exames, mas não pela HbA1C. Com esse exame, prevalências foram desproporcionalmente altas em idosos. Foi verificada uma maior prevalência de DM diagnosticado e não diagnosticado em negros não hispânicos e americanos com descendência mexicana do que em brancos não hispânicos. Hemoglobina Glicada, segundo os autores, detecta prevalências muito menores do que os métodos que avaliam glicemia e idosos e grupos minoritários são desproporcionalmente afetados.

Balkau et al.¹⁷ conduziram um levantamento epidemiológico sobre incidência de DM e fatores de risco usando diferentes definições, com combinações de tratamento farmacológico, Glicemia em Jejum maior ou igual a 7.0 mmol/L, e Hemoglobina Glicada maior ou igual a 6,5%. Uma coorte de 3817 participantes, com idade entre 30 e 65 anos, foi avaliada três vezes por ano, durante um período de 9 anos. No fim desse período, 203 participantes se tornaram diabéticos. Nas mulheres, a incidência foi similar entre o exame Glicemia em Jejum e/ou tratamento (3,2%) e Hemoglobina Glicada e/ou tratamento (3,4%). Entretanto, nos homens houve uma maior incidência usando o primeiro critério (7,5%) do que o segundo (5,3%).

Em um estudo prospectivo, Choi et al.¹⁸ analisaram uma coorte com 10038 participantes por um período de 6 anos. Excluindo os indivíduos com história prévia de diabetes (n = 572), a curva ROC foi utilizada para avaliar a precisão de diagnóstico do corte de HbA1C. O modelo de Cox foi utilizado para prever diabetes em 6 anos. Um ponto de corte de HbA1C de 5,9% produziu a maior soma de sensibilidade (68%) e especificidade (91%). Aos 6 anos, 895 (10,2%) haviam desenvolvido diabetes incidente. Os autores concluíram que a Hemoglobina Glicada é um exame para diagnóstico eficaz e cômodo. Um ponto de corte de 5,9% pode identificar indivíduos com diabetes não diagnosticado, e indivíduos com HbA1C maior que 5,6% têm um risco aumentado de desenvolver diabetes no futuro.

Nowicka et al.¹⁹ estudaram uma coorte multi-étnica de 1156 crianças e adolescentes obesos sem diagnóstico de DM. Todos participantes realizaram o exame Teste Oral de Tolerância à Glicose e Hemoglobina Glicada. Houve uma pobre concordância entre os dois exames. Independente de sexo e idade, HbA1C com limiar 6,5% apresentou sensibilidade e especificidade relativamente baixas para diagnóstico

de DM tipo 2. O limiar ideal de HbA1C foi de 5,8% para a identificação de DM tipo 2, com uma especificidade de 87,64% e sensibilidade de 67,7%. Dada a baixa sensibilidade e especificidade, o uso de HbA1C representa uma pobre ferramenta diagnóstica para pré-diabetes e DM tipo 2 em crianças e adolescentes obesos.

Lee et al.²⁰ confrontaram a performance de teste da HbA1C para detectar DM e Pré-DM em adolescente e adultos. Foram analisados 1156 adolescente com sobrepeso ou obesidade e 6751 adultos (19 a 79 anos) com peso normal, sobrepeso ou obesidade. A curva ROC foi desenvolvida usando resultados dos testes Glicemia em Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose. Quando utilizando Glicemia em Jejum para detectar diabetes, a HbA1C com limiar 6,5% apresentou sensibilidade de 75% e 53,8% e especificidade de 99,9% e 99,5% para adolescentes e adultos, respectivamente. A análise da curva ROC sugestionou que a HbA1C é um insatisfatório preditor de Diabetes e Pré-diabetes em adolescentes quando comparados com adultos. Para os autores, o uso de Hemoglobina Glicada no diagnóstico de DM e Pré-DM em adolescentes pode ser prematuro até que mais informações de estudos definitivos estejam disponíveis.

Zemlin et al.²¹ conduziram uma coorte com 946 adultos com idade entre 30 e 65 anos. Os voluntários foram rastreados usando Glicemia em Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose. Hemoglobina Glicada com limiar de 6,5% foi testado em cada grupo. A curva ROC dos dois grupos foi criada para estabelecer o ponto de corte ideal de HbA1C. Usando somente Glicemia em Jejum, 117 (14%) participantes foram diagnosticados com DM, mas apenas 50% desses apresentaram um valor de HbA1C maior ou igual a 6,5%. Com o uso do Teste Oral de Tolerância à Glicose, 147 foram diagnosticados, sendo que apenas 46% apresentaram valor de Hemoglobina Glicada maior ou

igual a 6,5%. As curvas ROC encontraram um nível de 6,1% como ótimo nos dois grupos. As sensibilidades foram 80% e 75% e as especificidades 77% e 78%, respectivamente. Para os autores, um ponto de corte de 6,5% é uma boa ferramenta de diagnóstico com alta especificidade, mas sua baixa sensibilidade limita o seu uso. Encontraram um nível de 6,1% como ideal e afirmam que isso enfatiza a necessidade do estabelecimento de valores baseados em evidência de vários grupos populacionais.

Em um estudo longitudinal, Wang et al.²² acompanharam um coorte com 4549 índios americanos, com 45 a 74 anos e de ambos os sexos. O estudo objetivou comparar Glicemia em Jejum e HbA1C na identificação e predição de DM tipo 2 em uma população com alta taxa de Diabetes. Para casos de prevalência de DM, Hemoglobina Glicada identificou apenas 54% daqueles identificados pelo Glicemia em Jejum; enquanto isso, Glicemia em Jejum identificou 89% dos diagnosticados pela HbA1C. Usando somente Hemoglobina Glicada no rastreamento inicial de Diabetes, houve identificação de um menor número de casos do que com o uso de Glicemia em Jejum.

Kim et al.²³ analisaram os níveis de HbA1C para rastreamento de DM na população rural coreana. Dados de uma coorte com 10111 voluntários foram avaliados e curvas ROC foram usadas para determinar os pontos de corte para diagnóstico de DM. O valor 5,95% foi encontrado como ideal, com 77% de sensibilidade e 89,4% de especificidade.

Wu et al.²⁴ testaram a performance dos níveis de HbA1C e Teste Oral de Tolerância à Glicose para diagnóstico de Diabetes e Pré-Diabetes em 3.354 pessoas de meia idade e idosos de uma população do noroeste da China. Setecentos e vinte e cinco voluntários apresentavam Diabetes e 1.347 apresentavam Pré-Diabetes. O limiar 6,4% e 6,1% apresentaram a maior soma de sensibilidade (60,00%

e 61,49%) e especificidade (87,33% e 73,24%) para o diagnóstico de diabetes e pré-diabetes, respectivamente.

Liang et al.²⁵ avaliaram a eficácia de HbA1C para o diagnóstico de diabetes e pré-diabetes recém-diagnosticados em uma comunidade de adultos chineses de 40 anos de idade ou mais velhos. Nesse estudo, 8.239 indivíduos entre 40 e 49 anos foram testados com HbA1C e Teste Oral de Tolerância à Glicose após um

jejum noturno. A prevalência de Diabetes e Pré-Diabetes recém-diagnosticados foi de 10,7% (n: 880) e 19,0% (n: 1564), respectivamente. Glicemia de jejum e Glicemia pós-prandial foram correlacionados positivamente com o nível de HbA1c ($r = 0,725$ e $r = 0,673$, ambos $P < 0,001$, respectivamente). Um limiar de HbA1c de 6,3% foi altamente valioso para o diagnóstico de Diabetes.

DISCUSSÃO

Em 2009, O Comitê Internacional de Especialistas¹⁰ começou a preconizar o uso da Hemoglobina Glicada com limiar de 6,5% para diagnóstico de Diabetes Mellitus. Esse comitê é formado por membros da Associação Americana de Diabetes, Associação Europeia para Estudo da Diabetes e da Federação Internacional de Diabetes. Entretanto, diversas pesquisas publicadas após essa recomendação têm apresentado várias ressalvas, como o fato da HbA1C apresentar: baixa sensibilidade^{16,19-21}, baixa especificidade¹⁹ e menor capacidade de detecção em comparação aos outros métodos laboratoriais disponíveis para essa função diagnóstica (Glicemia em Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose)^{16,17,19,22,27}.

O próprio relatório do Comitê Internacional de Especialistas¹⁰ reconhece que existem variações limitações, como variações entre os valores de normalidades de grupos com diferentes faixas etárias e etnias. Essa reconhecida inconclusão sobre a definição de um ponto de corte adequado levanta uma dúvida: existem valores de limiar de HbA1C que possam ser utilizados universalmente para o diagnóstico de Diabetes Mellitus?

Em relação a indivíduos com diferentes faixas etárias, o uso da HbA1C para diagnóstico em pacientes crianças¹⁹ e adolescentes^{20,28} pode ser prematuro.

Potencialmente, os pontos de corte recomendados pela ADA podem não serem apropriados para todos os grupos raciais, e exploração de pontos de corte personalizados para raça/etnia em estudos de maior escala pode ser concedida. Um desafio potencial na aplicação da HbA1c é que apresenta maiores valores em afro-americanos do que os caucasianos²⁹.

Existem basicamente duas explicações para a existência de diferenças étnicas na HbA1c. Em primeiro lugar, é possível que HbA1c detecta padrões reais de glicemia crônica que não são refletidos com precisão no resultado de Teste Oral de Tolerância à Glicose. A segunda possível explicação para as diferenças étnicas na relação HbA1c-glicose é que fatores alheios a glicemia, tais como a taxa de turn over de eritrócitos ou taxa de glicação de proteínas, também variam de acordo com a etnia³⁰.

Sobre as diferenças de normalidade de glicação de hemoglobina entre etnias, a tabela 2 resume o ponto de corte sugerido como ideal para as populações estudadas em diferentes pesquisas. Existe, não apenas, uma variação. Todos os valores relatados nas pesquisas são inferiores ao limiar de 6,5% preconizado pelo Comitê Internacional de Especialistas, então o uso da Hemoglobina Glicada pode ocasionar uma subestimação da verdadeira condição de Diabetes e Pré-Diabetes nos pacientes.

Tabela 2. Pontos de corte de Hemoglobina Glicada sugeridos por levantamentos epidemiológicos em diferentes faixas etárias e grupos étnicos.

AUTORES	ANO	Nº	POPULAÇÃO	FAIXA ETÁRIA	PONTO DE CORTE SUGESTIONADO
CHOI et al.18	2011	10.038	Coreana	40-69 anos	5,9 %
NOWICKA et al.19	2011	1.156	Americana	Crianças e adolescentes	5,8%
ZEMPLIN et al.21	2011	819	Sul Africana	36-65 anos	6,1%
KIM et al.31	2011	224	Coreana	≥ 18 anos	6,45%
KIM et al.23	2012	10.111	Coreana	Adultos e idosos	5,9 %
WU et al.24	2013	3.354	Chinesa	≥ 40 anos	6,4%
LIANG et al.25	2014	8.239	Chinesa	≥ 40 anos	6,3%

Hardikar et al.³² ressaltam que o uso de HbA1C para diagnóstico de Diabetes e Pré-Diabetes em populações nutricionalmente comprometidas pode produzir estimativas enganosas de prevalência.

A Associação Americana de Diabetes¹ reconhece que a HbA1C pode identificar um terço a menos de casos do que o Glicemia em Jejum. Mas afirma que na prática, uma grande parte da população com DM tipo 2 permanece desconhecendo sua condição e a menor sensibilidade de HbA1C seria compensada pela maior praticidade. Por esse ser um exame mais cômodo, isso pode aumentar o número de diagnósticos realizados (por causa da melhor adesão do paciente). Todavia, não parece racional privar o uso de exames que são reconhecidos como efetivos para essa função diagnóstica somente porque o HbA1C é um exame mais cômodo, ou seja, porque prescinde o jejum.

Outro fator que deve ser considerado é o custo financeiro. Oliveira³³ relatou laboratórios cobrando entre R\$25,00 e R\$83,72 para

exames de HbA1C realizados pelo método de cromatografia de troca iônica (HPLC) e entre R\$24,00 e R\$37,75 para exames realizados por Turbidimetria. Esses valores são muito superiores aos do Glicemia em Jejum. Outras fontes relatam o exame HbA1C com custo financeiro duas vezes (R\$ 74,53 x R\$ 36,51)³⁴ e quatro vezes maior (R\$ 38,00 x R\$ 9,00)³⁵ que o Glicemia em Jejum.

Nos dispositivos portáteis, o padrão se repete. Um glicosímetro custa, em média, entre R\$ 50,00 e R\$ 80,00 e as fitas reagentes podem ser compradas separadamente e utilizadas no aparelho preexistente. O A1C Now[®], da Bayer, é um aparelho que avalia HbA1C e que apresenta-se numa caixa que realiza dez testes e custa U\$ 125,00, portanto, esse exame tem custo individual de U\$12,50. Ao término, todos os componentes devem ser descartados e uma nova caixa (com monitor, coletores de sangue e cartuchos) deve ser adquirida (não é possível utilizar diferentes coletores e cartuchos no monitor já adquirido).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exame laboratorial Hemoglobina Glicada é um importante elemento no acompanhamento de pacientes diabéticos, no entanto, para o diagnóstico de DM, seu uso é restrito pela falta de levantamentos epidemiológicos que comprovem alta especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de DM; incerteza sobre o ponto de corte adequado para essa função diagnóstica; e menor prevalência de pacientes diagnosticados quando comparado com o uso de Glicemia em Jejum e Teste Oral de Tolerância à Glicose.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(1):s81-s90.
2. Kidambi S, Patel SB. Diabetes Mellitus: Considerations for Dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(1):8s-18s.
3. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Talor GW. The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *JADA* 2008;139(5):19s- 24s.
4. Awuti G, Younusi K, Li L, Upur H, Ren J. Epidemiological survey on the prevalence of periodontitis and diabetes mellitus in uyghur adults from rural hotan area in xinjiang. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012(1):1-7. doi:10.1155/2012/758921
5. Thomas SE, Dalton L, Malzer E, Marciniak SJ. Unravelling the story of protein misfolding in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2011;2(7):114-118.
6. Eldarrat AH. Diabetic patients: their knowledge and perception of oral health. *Libyan J Med*. 2011;6(1):1-5.
7. Cox ME. Tests for Screening and Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2009;27(4):132-8.
8. Patiño-Fernandez AM, Eidson M, Sanchez J, Delamater AM. What do Youth with Type 1 Diabetes Know about the HbA1c Test? *Child Health Care*. 2010;38(2):157-67.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012;135(1):s11-s63.
10. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):1327-34.
11. Saudek CD, Brick JC. The Clinical Use of Hemoglobin A1c. *JDST*. 2009;3(4):629-34.
12. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006;77(8):1289-1303.
13. Weykamp C, John WG, Mosca A. A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A1c. *JDST* 2009;3(3): 439-45.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(1):s14-80.
15. Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels. *Ann Lab Med*. 2012;32(1):17-22.
16. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE. Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2011;33(1):562-8.
17. Balkau B, Soulimane S, Lange C, Gautier A, Tichet J, Vol S, et al. Are the Same Clinical Risk Factors Relevant for Incident Diabetes Defined by Treatment, Fasting Plasma Glucose, and HbA1c? *Diabetes Care*. 2011;34(4):957-9.
18. Choi SH, Kim TH, Lim S, Park KS, Jang HC, Cho N. Hemoglobin A1c as a Diagnostic Tool for Diabetes Screening and New-Onset Diabetes Prediction. *Diabetes Care*. 2011;34(1):944-9.
19. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of Hemoglobin A1c for Diagnosing Prediabetes and Diabetes in Obese

- Children and Adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34(1):1306-11.
20. Lee JM, Wu E, Tarini B, Herman WH, Yoon E. Diagnosis of Diabetes Using Hemoglobin A1c: Should Recommendations in Adults Be Extrapolated to Adolescents? *J Pediatr*. 2011;158(6):947-52.
21. Zemlin AE, Matsha TE, Hassan MS, Erasmus RT. HbA1c of 6.5% to Diagnose Diabetes Mellitus—Does It Work for Us?—The Bellville South Africa Study. *Plos One*. 2011;6(8):1-4.
22. Wang W, Lee ET, Howard BV, Fabsitz RR, Devereux RB, Welty TK. Fasting Plasma Glucose and Hemoglobin A1c in Identifying and Predicting Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):363-8.
23. Kim JH, Kim GW, Lee MY, Shin JY, Shin YG, Koh SB, Chung CH. Role of HbA1c in the Screening of Diabetes Mellitus in a Korean Rural Community. *Diabetes Metab J*. 2012;36(1):37-42.
24. Wu S, Yi F, Zhou C, Zhang M, Zhu Y, Tuniyazi 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(3):282-90.
25. Liang K, Sun Y, Zhang XP, Li CQ, Yang WF, et al. Diagnostic Efficiency of Hemoglobin A1c for Newly Diagnosed Diabetes and Prediabetes in Community-Based Chinese Adults Aged 40 Years or Older. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(12):853-7.
26. Olson DE, Rhe MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. Screening for Diabetes and Pre-Diabetes With Proposed A1C-Based Diagnostic Criteria. *Diabetes Care*. 2010;33(1):2184-9.
27. Zhou XZ, Pang Z, Gao W, Wang S, Zhang L, Ning F, et al. Performance of an A1C and Fasting Capillary Blood Glucose Test for Screening Newly Diagnosed Diabetes and Pre-Diabetes Defined by an Oral Glucose Tolerance Test in Qingdao, China. *Diabetes Care*. 2010;33(1):545-50.
28. Li P, Jiang R, Li L, Li L, Wang Z, Li X. Diagnostic performance of hemoglobin A1c for prediabetes and association with cardiometabolic risk factors in Chinese adolescents without diabetes. *J Investig Med*. 2012;60(6):888-94.
29. Sjaarda LA, Michaliszyn SF, Lee S, Tfatli H, Bacha F, Farchoukh L. HbA1c Diagnostic Categories and b-Cell Function Relative to Insulin Sensitivity in Overweight/ Obese Adolescents. *Diabetes Care*. 2012;35(1):2559-63.
30. Hare MJL, Magliano DJ, Zimmet PZ, Soderberg S, Joonas N, Pauvaday V., et al. Glucose-Independent Ethnic Differences in HbA1c in People Without Known Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(1):1534-40.
31. Kim H, Choi EY, Park EW, Cheong YS, Lee H, Kim JH. The Utility of HbA1c as a Diagnostic Criterion of Diabetes. *Korean J Fam Med*. 2011;32(7):383-9.
32. Hardikar P, Joshi SM, Bhat D, Katre PA, Lubree HG, Jere A, et al. Response to Comment on: Hardikar et al. Spuriously High Prevalence of Prediabetes Diagnosed by HbA1c in Young Indians Partly Explained by Hematological Factors and Iron Deficiency Anemia. *Diabetes Care*. 2013;36(1): 797-802.
33. Oliveira MM. Desenvolvimento de uma nova metodologia para determinação da porcentagem de hemoglobina glicada (A1C) no sangue [acesso em 20 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www.bv.fapesp.br/pt/bolsas/114436/desenvolvimento-de-uma-nova-metodologia-para-determinacao-da-porcentagem-de-hemoglobina-glicada-a1c/>.
34. Abmed Convênio. Tabela comparativa de preços [acesso em 20 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www.abmedconvenio.com.br/?id=tabela>.
35. Laboratório Gaspar. Preço de exames [acesso em 20 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www.laboratoriogaspar.com.br/precos-de-exam,es/>

Endereço para correspondência:

Renato Magalhães Costa
Rua Antônio Pedro, 422, apto 201, Centro,
Juazeiro (BA), Brasil. CEP: 48903-660.
E-mail: renatomagalhãesc@hotmail.com