



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Veronica Alcoforado de Miranda

Análise da hemoglobina glicada na expressão do risco cardiovascular e renal em população acompanhada na atenção primária

Rio de Janeiro

2013

Veronica Alcoforado de Miranda

**Análise da hemoglobina glicada na expressão de risco cardiovascular e renal em
população acompanhada na atenção primária**



Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo

Coorientadora: Prof.^a Dra. Maria Luiza Garcia Rosa

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M672 Miranda, Veronica Alcoforado de.

Análise da hemoglobina glicada na expressão do risco cardiovascular e renal em população acompanhada na atenção primária / Veronica Alcoforado de Miranda. – 2013.

133 f.

Orientador: Denizar Vianna Araújo.

Coorientadora: Maria Luiza Garcia Rosa.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Sistema cardiovascular - Doenças - Fatores de risco - Teses. 2. Hemoglobina A Glicosilada. 3. Taxa de filtração glomerular - Teses. 4. Proteínas Quimioatraentes de Monócitos. 5. Origem Étnica e Saúde. 6. Marcadores biológicos - Teses. I. Araújo, Denizar Vianna. II. Rosa, Maria Luiza Garcia. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Veronica Alcoforado de Miranda

**Análise da hemoglobina glicada na expressão de risco cardiovascular e renal em
população acompanhada na atenção primária**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 12 de dezembro de 2013.

Coorientadora:

Prof.^a Dra Maria Luiza Garcia Rosa
Universidade Federal Fluminense

Banca Examinadora:

:

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Luciana Ribeiro Bahia
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. José Carlos Carraro Eduardo
Universidade Federal Fluminense

Prof.^a Dra. Márcia Guimarães de Mello Alves
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Dilma e Ariel, base generosa e sólida de toda a minha existência.

À minhas filhas Érica e Gabriela, queridas companheiras e fonte de inspiração valiosa e aprendizado para todas as lutas cotidianas. Ao meu novo filho Marcelo grande presente que ganhei em minha vida.

Ao meu querido Zander, companheiro de toda vida, por seu apoio incondicional em trilhar junto este novo caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof Denizar Vianna querido mestre pela acolhida gentil, atitude atenciosa e por todas as contribuições que impulsionaram meu crescimento pessoal e profissional.

A minha orientadora Maria Luiza Garcia Rosa pelo companheirismo, amizade e pelo apoio irrestrito e incondicional, fruto indiscutível do sentido mais amplo do ato de ensinar.

Ao Professor Ronaldo Curi Gismonti, mestre dos mestres na arte de acolher e apoiar generosamente, sem o qual nada seria possível.

Aos amigos irmãos Suely e Zeca pelo seu afeto mais sincero, apoio e equilíbrio em toda a trajetória vivida nesta etapa de vida.

Ao Professor Evandro Tinoco Mesquita, grande amigo e incentivador que tornou possível a concretização deste momento.

Aos professores Hye Kang e Salim Kanaan a quem aprendi a admirar profundamente, por seu profissionalismo e generosidade nos árduos tempos de trabalho de campo.

A todos os colegas de trabalho da universidade, que tiveram de entender que eu tinha me envolvido em mais uma empreitada, pelo seu apoio e incentivo em todos os momentos difíceis.

A minha família por todo o seu amor apoio e compreensão nestes tempos tão difíceis.

A Elio Silva por toda a paciência em mais esta orientação gráfica.

Ao meu neto João grande amor da minha vida a quem dedico este trabalho.

A cada dia que vivo, mais me convenço de que o desperdício está no amor que não damos, nas forças que não usamos, na prudência egoísta que nada arrisca, e que, esquivando-se do sofrimento perdemos a felicidade.

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

MIRANDA, Verônica Alcoforado. *Análise da hemoglobina glicada na expressão de risco cardiovascular e renal em população acompanhada na atenção primária*. 2013. 133 f. Tese. (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Indivíduos com hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ e níveis normais de glicemia têm maior risco de complicações relacionadas ao diabetes, em médio e longo prazo. Estas evidências foram importantes na recomendação de que HbA1c $\geq 6,5\%$ fosse aceita como critério diagnóstico de diabetes. Diferenças raciais/ étnicas tem sido encontradas quanto aos níveis de HbA1c. Níveis elevados de HbA1c em indivíduos sem diabetes e com níveis normais de glicemia em jejum tem sido associados a alterações micro e macrovasculares, entre elas alterações da filtração glomerular. Diversos marcadores inflamatórios, em especial a MCP-1 (proteína quimiotática de macrófagos-1), estão envolvidos no mecanismo de lesão glomerular descrito em casos de nefropatia diabética. No entanto, a HbA1c ainda não foi amplamente incorporada a rotina de diagnóstico e de acompanhamento na atenção primária brasileira. O objetivo deste estudo foi o de investigar a associação entre a alteração da HbA1c e da glicemia e fatores étnicos/ raciais e de risco cardiovascular e renal em adultos assistidos pelo Programa Médico de Família de Niterói, sem diagnóstico prévio de diabetes. Trata-se de um estudo transversal, onde foram reunidas informações de participantes do Estudo Cardio Metabólico Renal (CAMELIA), colhidas entre os meses de julho de 2006 a dezembro de 2007. Observou-se que o perfil de risco cardiovascular foi mais acentuado em indivíduos com alterações simultâneas da glicemia e da HbA1c. A alteração isolada da glicemia indicou ser condição de maior risco que a alteração isolada da HbA1c. Indivíduos com HbA1c $\geq 6,5\%$ eram em sua maioria mulheres de pele preta e apresentavam maiores níveis de LDL e creatinina sérica. Verificamos associação independente entre a alteração da HbA1c ($\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ versus $< 5,7\%$) e diminuição da taxa de filtração glomerular estimada. A HbA1c mostrou ser um marcador subclínico de alterações metabólicas em pacientes não diabéticos e com glicemia de jejum < 126 mg/dL, em especial na população de mulheres e de indivíduos com a cor da pele preta. Os resultados apontam para a possibilidade de se utilizar a HbA1c como marcador de risco cardiovascular e renal visando propor estratégias de intervenção precoce e assim promover a prevenção de condições de agravos relacionados as alterações do metabolismo da glicose.

Palavras-chave: Hemoglobina glicada. Risco cardiovascular. Filtração glomerular. MCP-1. Diferenças raciais/étnicas. Marcadores inflamatórios.

ABSTRACT

MIRANDA, Verónica Alcoforado. *Analysis of glycosylated hemoglobin in the expression of cardiovascular and renal risk in population accompanied in primary care*. 2013. 133 f. Tese. (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Individuals with glycosylated hemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$ and normal levels of blood glucose are at increased risk of complications related to diabetes. This evidence led to the American Diabetes Association (ADA) to recommend HbA1c $\geq 6.5\%$ as a criterion for the diagnosis of diabetes. Racial / ethnic differences have been found regarding HbA1c levels. Elevated HbA1c levels in individuals without diabetes and with normal fasting glucose levels have been associated with microvascular and macrovascular complications, including changes in glomerular filtration. Inflammatory markers, in particular MCP -1 (macrophage chemotactic protein -1), are involved in the glomerular lesions described in cases of diabetic nephropathy mechanism. However, this test has not been widely incorporated as a routine examination in primary care in Brazil. The objective of this study was to describe and analyze the association between changes in HbA1c and blood glucose, racial / ethnic factors and cardiovascular and renal risk in adults assisted by the Family Doctor Program of Niterói, with no previous medical diagnosis of diabetes. It is a cross-sectional study, with information of CAMELIA Study's participants. Data was collected from July 2006 to December 2007. It was noted that the cardiovascular risk profile was more pronounced in individuals with concurrent changes in blood glucose and HbA1c. The cardiovascular risk of individuals with high levels of glycemia and normal HbA1c was greater than the risk of individuals with HbA1c $\geq 6.5\%$ alone. Individuals with HbA1c $\geq 6.5\%$, mostly women and black skin persons, had higher LDL and creatinine levels. Independent association between changes in HbA1c (≥ 5.7 and $< 6.5\%$ versus $< 5.7\%$) and decreased estimated glomerular filtration rate. HbA1c showed to be a subclinical marker of metabolic disorders in diabetic patients and not with fasting glucose < 126 mg / dL, especially in the population of women and individuals with black skin color. HbA1c showed to be a subclinical marker of metabolic disorders in diabetic patients and not with fasting glucose < 126 mg / dL, especially in the population of women and individuals with black skin color. The results point to the possibility of using HbA1c as a marker of cardiovascular and renal risk aiming to propose strategies for early intervention and thus promote the prevention of diseases and conditions related changes in glucose metabolism.

Keywords: Glycosylated hemoglobin. Cardiovascular risk. Glomerular filtration. Rate racial/ethnic differences. MCP-1. Inflammatory markers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 –	Distribuição segundo aos critérios diagnósticos de diabetes de indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes.....	63
Tabela 2 –	Características de adultos sem diagnóstico prévio de diabetes, segundo níveis de GJ e HbA1c.....	64
Tabela 3 –	Razões de chance de prevalência ajustadas (ORa) de alteração de HbA1c em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes e GJ<126mg/dL.....	66
Figura 1 –	Gráfico de dispersão e coeficiente de determinação entre níveis de glicemia e hemoglobina glicada para indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes e com diagnóstico prévio de diabetes	67
Tabela 4 –	Characteristics of subjects by skin colour. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói.....	84
Tabela 5 –	Differences in the median of HbA1c (%) and categorical co-factors. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói.....	85
Tabela 6 –	Non parametric correlation between HbA1c (%) and continuous cofactors. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói.	86
Tabela 7 –	Linear Regression Model estimated by GEE natural logarithm (ln) of HbA1c (%) and cofactors. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói.....	87
Tabela 8 –	Familial Correlation of skin color. Hb1Ac and fasting glucose. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói.....	87
Tabela 9 –	Características dos indivíduos segundo níveis de HbA1c expressas em números absolutos e relativos.....	96
Tabela 10–	Razão de chances de alteração de HbA1c ajustadas por modelo logístico e estimadas por GEE.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	American College of Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
ADAG	Derived Average Glucose Study
AGE	Advanced Glycation end Products
AHA	American Heart Association
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CT	Colesterol Total
DCV	Doença Cardiovascular
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FG	Filtração Glomerular
FGe	Filtração Glomerular Estimada
FPG	Fasting Plasma Glucose
GJ	Glicemia de Jejum
GJA	Glicemia de Jejum Alterada
GME	Glicemia Média Estimada
GP	Glicemia Plasmática
HDL	High Density Lipoprotein
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HbAO	Hemoglobina AO
HbA1	Hemoglobina A1
HbA1a1	Hemoglobina A1a1
HbA1a2	Hemoglobina A1a2
HbAS	Hemoglobina AS
HbAC	Hemoglobina AC

HbAE	Hemoglobina AE
HbAD	Hemoglobina AD
HbS	Hemoglobina S
HbC	Hemoglobina C
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
HLPC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
IDF	International Diabetes Federation
IEC	International Expert Committee
IFCCE	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Low Density Lipoprotein
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NCEP ATP	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
ND	Nefropatia Diabética
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
NDDG	National Diabetes Data Group
NEPP	Núcleo de Educação Permanente e Pesquisa em Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor da Ativação do Plasminogênio-1
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PMF	Programa Médico de Família de Niterói
PTG	Prova de Tolerância a Glicose
MCP-1	Proteína Quimiotática de Macrófagos-1
RAGE	Receptor de Produtos Finais da Glicação Avançada
ROC	Receiver Operating Characteristic
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TG	Triglicerídeos
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TOTG	Teste Oral de Tolerância a Glicose
TDG	Tolerância a glucose diminuída.

UEE	União Européia
UFF	Universidade Federal Fluminense
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REVISÃO DA LITERATURA	17
1.1	O diabetes como problema de saúde pública: magnitude e transcendência	17
1.1.1	<u>Diagnóstico do diabetes</u>	19
1.1.2	<u>Classificação do diabetes</u>	24
1.2	Hemoglobina Glicada: características bioquímicas e clínicas	25
1.2.1	<u>Características bioquímicas</u>	25
1.2.2	<u>Aspectos laboratoriais</u>	26
1.2.3	<u>Potencialidades e fragilidades da hemoglobina glicada como teste diagnóstico</u>	32
1.2.4	<u>Hemoglobina glicada e doença cardiovascular</u>	36
1.2.5	<u>Hemoglobina glicada e interferências clínicas analíticas</u>	38
1.2.6	<u>Diferenças raciais e étnicas da hemoglobina glicada</u>	41
1.3	Doença renal, alterações da glicemia e marcadores inflamatórios	44
2	OBJETIVOS	49
2.1	Objetivo geral	49
2.2	Objetivos específicos	49
3	ARTIGOS CIENTÍFICOS SUBMETIDOS	50
3.1	Artigo científico 1 – Risco cardiovascular em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes, segundo níveis de hemoglobina glicada e glicemia	50
3.2	Artigo científico 2 – Differences in HbA_{1c}: A Cross-sectional Analysis of Brazilian Public Primary Care population	68
3.3	Artigo científico 3 – Correlação entre MCP-1, HbA_{1c} e a filtração glomerular em pacientes não diabéticos	88
4	DISCUSSÃO	104
	CONCLUSÃO	119
	REFERÊNCIAS	120
	ANEXO - Comitê de Ética e Pesquisa	133

INTRODUÇÃO

O diabetes é um dos mais graves problemas de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento na atualidade, devido à sua elevada prevalência, seus altos custos sociais, morbidade e mortalidade. É reconhecidamente um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares e renais. Seu diagnóstico é estabelecido a partir da identificação da presença de hiperglicemia e mais recentemente, pelo aumento da hemoglobina glicada (HbA1c)¹.

A despeito de sua real importância e de sua crescente e elevada prevalência em muitas populações e o significativo impacto produzido na saúde humana reconhece-se que seu diagnóstico ainda ocorra de forma tardia. Estima-se que somente 30% dos indivíduos com diabetes tenham sido diagnosticados e 25% dos que tiveram diagnóstico recente de diabetes já tenham danos estabelecidos, caracterizados por retinopatia e microalbuminúria².

As manifestações clínicas, morbidade e mortalidade são o estágio final de um período variável de um processo de progressão assintomática subclínica, o que conduz à apresentação de complicações no momento do diagnóstico e mortes prematuras. Os determinantes dos estágios de doença- subclínico e clínico- são numerosos e variados incluindo fatores de risco individuais, características grupais de populações e exposições múltiplas³.

Diferentes estudos têm trazido evidências que se pautam na compreensão de que a hiperglicemia em não diabéticos esteja associada à doença cardiovascular. A este respeito sabe-se há muitos anos que a glicemia considerada em intervalos "não-diabéticos", isto é, níveis pós-prandiais de glicose de 2h definidos como tolerância à glicose diminuída, tem implicações clínicas significativas em relação ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV)^{4,5,6}.

Estudos têm demonstrado que elevações dos níveis plasmáticos da HbA1c, em indivíduos com níveis normais de glicemia influenciam no risco do desenvolvimento de diabetes^{7,8}, retinopatia⁹, insuficiência renal¹⁰, doenças cardiovasculares^{5,6} e para mortalidade geral¹¹. A American Diabetes Association (ADA)¹ baseada nesse corpo de evidências orienta a utilização da HbA1c como método diagnóstico e recomenda que indivíduos com HbA1c a partir de 6,5% sejam diagnosticados como diabéticos (DM2).

Na prática clínica a utilização da hemoglobina glicada esteve historicamente compreendida como ferramenta de diagnóstico na avaliação do controle glicêmico de indivíduos diabéticos, não estando até os dias atuais incorporada plenamente à rotina

ambulatorial de diagnóstico da doença ou mesmo entendida como elemento de expressão de risco cardiovascular.

Inúmeras evidências demonstram vantagens em sua utilização como teste diagnóstico, particularmente por sua baixa variabilidade biológica, maior estabilidade pré-analítica, maior conveniência (jejum desnecessário), podendo ser medida por metodologia padronizada. Entretanto, ainda persistem controvérsias quanto ao seu uso. Dentre os questionamentos para a adoção da HbA1c no diagnóstico do diabetes encontram-se patologias que cursam com alteração da vida média da hemácia (e conseqüentemente da hemoglobina) tais como ocorre nas anemias que interferem nos níveis de HbA1c, além de questões relativas a metodologia analítica empregada e de padronização dos métodos¹¹.

A hemoglobina glicada pode variar através dos diferentes perfis raciais / étnicos, idade, gênero, na gestação, sob influência genética independentemente da glicemia¹⁶. Estudos tem demonstrado em diferentes populações que negros têm níveis mais elevados de HbA1c, mesmo após terem sido controladas variáveis relativas a idade, sexo, educação, peso, IMC e glicemia de jejum^{12,13}.

Em verdade o mecanismo molecular subjacente às diferenças raciais e étnicas parece ainda não ter sido inteiramente estabelecido e, independentemente do mecanismo, nenhum consenso foi até então alcançado sobre a necessidade de se estabelecer pontos de corte para serem utilizados para diferentes raças/ etnias. Embora as variações nas concentrações da hemoglobina glicada sejam relativamente pequenas, aponta-se para o fato de existirem erros de classificação diagnóstica.

Dado a elevada miscigenação da população brasileira e procurando investigar a ocorrência dos problemas acima citados, questiona-se quanto à existência de diferenças raciais/étnicas em nosso país assim como de sua influência futura no processo de adoecimento.

Diversos estudos vêm sendo empreendidos na perspectiva de se estabelecer pontos de corte da hemoglobina glicada, representativos de alterações glicêmicas, frente ao aumento progressivo do risco de diabetes e doença cardiovascular. Estudos do National Health and Nutrition Examination Surveys pautados na correspondência entre hemoglobina glicada e glicemia de jejum reforçam a ideia de que valores de HbA1c de 5,7% possam traduzir a melhor combinação de sensibilidade (39%) e especificidade (91%) para identificar casos de glicemia de jejum alterada (GJA)¹⁴. Assim, consideram indivíduos com HbA1c entre 5,7% e 6,4% como sendo de alto risco para DM futuro e aplicar também a eles o termo pré-diabetes.

Outro aspecto que merece ser ressaltado diz respeito aos mecanismos relacionados ao processo de instalação e progressão de complicações relacionadas às alterações da glicemia. Progressivamente vem se compreendendo a importância assumida pelo processo da inflamação em estágios subclínico e clínico na progressão das doenças crônico-degenerativas, onde sua regulação evitaria respostas que estariam diretamente relacionadas ao curso clínico desfavorável das doenças e da mortalidade¹⁵.

Numerosas observações suportam a teoria de que a inflamação crônica esteja envolvida no processo de progressão das alterações vasculares no diabetes. Diversos marcadores inflamatórios, nos quais se inclui em especial a MCP-1 (proteína quimiotática de macrófagos-1) estão envolvidos no mecanismo de lesão glomerular, descrito em casos de nefropatia diabética¹⁶.

Desta, a investigação da associação da alteração da hemoglobina glicada, em não diabéticos, com a filtração glomerular estimada (FGe) e a presença de marcadores inflamatórios, em especial o MCP-1, pode se constituir em mais uma evidência da associação do aumento de HbA1c, sem alteração da glicemia, como fator de risco para constituição do dano renal, mediado pela alteração de marcadores inflamatórios¹⁷.

Considerando a importância assumida pela atenção primária no país na atualidade, através do cenário de desenvolvimento desta pesquisa (Programa Médico de Família de Niterói) e a prevalência de doenças crônicas como o diabetes, que se traduzem pela complexa interação entre suscetibilidade genética e fatores sócio-ambientais, questiona-se quanto ao atual estágio de desenvolvimento das políticas de saúde de caráter preventivo, já que há muito tempo se reconhece o longo curso destas doenças e o reflexo das mesmas na sociedade. Há consenso de que o atraso na detecção de tais condições eleva o risco de danos futuros, daí a necessidade de se aprofundar tais questões, assim como constituir e aprimorar ferramentas de gestão clínica que possam auxiliar como instrumentos complementares à decisão médica.

Este projeto de pesquisa é fruto de um longo processo que se confunde com minha trajetória de vida profissional, onde ao longo de quase duas décadas me dediquei à implantação e consolidação do Programa Médico de Família em Niterói. Dado às características do trabalho descortinou-se para mim a possibilidade de paulatinamente conhecer a realidade social dos territórios e de seus moradores, em uma proposta de modelo de atenção a saúde, que buscava reorganizar o cuidado à saúde, na perspectiva do desenvolvimento social. Trabalho complexo com muito ainda a se percorrer. Retrato estampado do nosso país.

O desafio do cotidiano do trabalho exigiu permanente aperfeiçoamento pessoal nos muitos papéis que acabei por desempenhar, mas fundamentalmente trouxe para mim a noção que a efetiva transformação do processo de trabalho orientado para a melhoria da qualidade dos serviços necessitaria constituir outros alicerces, através da construção de propostas políticas de educação, qualificação dos recursos humanos e empreendimento na produção de conhecimento, conformando assim as mudanças previstas.

Para tal ajudei a implantar o Núcleo de Educação Permanente e Pesquisa em Saúde, que tinha como missão a formulação de propostas intersetoriais articuladas ao universo da saúde. Reacendeu-se nesta ocasião o compromisso histórico interinstitucional entre a Fundação Municipal de Saúde de Niterói e a Universidade Federal Fluminense (UFF). Dentre as muitas ações realizadas de ensino, pesquisa e extensão, ressalto aqui a elaboração e desenvolvimento do Projeto Camélia, importante empreendimento em pesquisa que teve como objetivo promover investigações no campo das doenças crônicas na atenção primária. Neste período, estudantes, profissionais de saúde e pesquisadores da UFF, de diversos cursos e departamentos, estiveram em campo em treze comunidades assistidas pelo PMF durante dezoito meses. Todo este trabalho transformou-se em fonte de inspiração de troca e aperfeiçoamento para esta e muitas outras pesquisas.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 O diabetes como problema de saúde pública: magnitude e transcendência

Ao longo das últimas três décadas, o número de pessoas com *diabetes mellitus* (DM) em todo o mundo teve aumento exponencial, assumindo proporções epidêmicas, tornando-a um dos mais importantes desafios de saúde pública para todas as nações. As causas da epidemia de diabetes têm sido incorporadas a um grupo muito complexo de sistemas genéticos e ambientais, as quais interagem dentro de uma estrutura social igualmente complexa, determinando comportamentos e influências ambientais¹⁸.

Segundo a Organização Mundial de Saúde o diabetes tem sido reconhecido como uma das doenças crônicas de maior impacto para o sistema de saúde, dado a seu elevado grau de morbi-mortalidade, decorrente de suas complicações crônicas micro e macrovasculares, que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos¹⁹.

O diabetes é uma disfunção metabólica heterogênea, de múltipla etiologia, caracterizada por hiperglicemia crônica, com distúrbios do metabolismo intermediário dos hidratos de carbono, lipídeos e proteínas, resultante da deficiência na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos²⁰.

Transformações sociais e econômicas vividas pela população brasileira nas últimas décadas têm causado mudanças relevantes no perfil de morbimortalidade da população e têm elevado a exposição à população cada vez mais ao risco de diabetes. A transição demográfica e transição nutricional, frutos do processo de urbanização acelerada, maior acesso a alimentos em geral, incluindo os processados, e globalização de hábitos não saudáveis tem tido importante influência no processo de adoecimento²¹.

Aproximadamente dois terços dos indivíduos com diabetes vivem em países em desenvolvimento, com proporção crescente de indivíduos afetados em faixas etárias mais jovens. Estima-se que ocorra um aumento de 27% e 48% na prevalência dessa doença nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, em 2025 respectivamente²².

O diabetes tipo 2 representa aproximadamente 90% de todos os casos de diabetes diagnosticados. É entendida como uma desordem metabólica poligênica que se caracteriza, inicialmente, por resistência à insulina e em estágios mais avançados por disfunção das células beta²³.

A resistência à insulina é caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de glicose e insulina e se associa a diversas anormalidades metabólicas que resultam em disfunção

endotelial. Marcadores de atividade inflamatória, do metabolismo lipídico e glicídico estão intimamente relacionados a este processo²⁴.

Associa-se a fatores como idade avançada, obesidade, antecedentes familiares de diabetes, antecedentes de diabetes gestacional, problemas do metabolismo da glicose, sedentarismo, raça e grupo étnico²⁵.

Recentemente o diabetes foi reconhecido pela *American Diabetes Association* (ADA), *American Heart Association*²⁰ (AHA), *Nacional Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP ATP)²⁶ como fator de risco de grande relevância para eventos cardiovasculares, dado ao aumento do risco de complicações ateroscleróticas e doença coronariana em duas a quatro vezes. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o risco de morte em geral para indivíduos com diabetes é aproximadamente o dobro do que a de outros indivíduos em idade similar sem diabetes²⁷.

No estudo de Carga de Doença no Brasil, o DM ocupou a 5°, 10° e 9° posição, respectivamente, no *ranking* de anos perdidos por incapacidade, morte prematura e total, sem contar sua influência na ocorrência de doenças cardiovasculares, que figuram em 2° lugar no ranking total²⁸.

Estima-se que os custos diretos para o tratamento do diabetes variem entre 2,5% a 15% dos gastos nacionais em saúde, dependendo da prevalência local de diabetes e da complexidade do tratamento disponível. Avalia-se, entretanto, que os custos indiretos podem exceder os diretos. O DM apresenta, também, carga adicional à sociedade, em decorrência da perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura²⁹. O total dos custos econômicos estimados nos Estados Unidos, em 2012, de pacientes diagnosticados com diabetes foi de 245 bilhões de dólares, com aumento de 41% em relação ao ano de 2007³⁰.

Estas realidades apoiam a necessidade crítica para identificação do diabetes e seus precursores, de forma eficiente e oportuna. Desta forma, o desenvolvimento de metodologias que auxiliem na construção de critérios diagnósticos para o diabetes, pautados em nosso universo populacional, assume posição de destaque, frente à oportunidade de diagnóstico e intervenção qualificada cada vez mais precoce, como também na construção de políticas públicas de enfrentamento a este complexo problema.

1.1.1 Diagnóstico do diabetes

Tradicionalmente os testes baseados na medida da glicose, glicemia de jejum (GJ) e o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), têm sido recomendados para o diagnóstico do DM, sendo a GJ entendida como o teste de escolha, desde o desenvolvimento dos primeiros testes analíticos³¹.

Posteriormente, frente a novos desafios da avaliação da resposta metabólica, na forma da glicose oral, foram utilizados testes de tolerância à glicose (TOTG). O ponto de corte de dois desvios-padrão acima da média da concentração de glicose, em indivíduos saudáveis, foi estabelecido como critério diagnóstico. Esta proposta, no entanto, foi limitada pela falta da normalização, tanto no desempenho quanto na interpretação do teste, além de observar-se a existência de baixa reprodutibilidade³².

Em 1979, o *National Diabetes Data Group* (NDDG) propôs novos critérios de classificação de diabetes mellitus³³, o qual foi endossado pela Organização Mundial da Saúde, no ano seguinte, e publicado em relatório técnico em 1985³⁴. Considerava o diagnóstico de DM frente a:

- (1) Sintomas de diabetes (poliúria, polidipsia, perda de peso) e hiperglicemia inequívoca;
- (2) Glicemia de jejum ≥ 140 mg/dl em mais do que uma ocasião;
- (3) glicemia 120 minutos após a sobrecarga oral de 75g de glicose igual ou superior a 200mg/dl; efetuada segundo as recomendações da OMS;
- (4) glicemia em sangue venoso em amostra randômica (independente de jejum) igual ou superior a 200mg/dl ou em duas glicemias de jejum, em dias diferentes, iguais ou superiores a 140mg/dl, associadas a sintomas da doença.

Frente a situações glicemia de jejum igual ou superior a 110mg/dl e inferior a 140mg/dl, estaria indicada a realização do teste de tolerância à glicose oral (TOTG) para estabelecimento do diagnóstico definitivo. O diagnóstico estaria estabelecido na presença de uma glicemia igual ou superior a 200mg/dl em quaisquer tempos (30, 60 ou 90 minutos) após a sobrecarga oral de glicose, associada à glicemia igual ou superior a 200mg/dl no tempo de 120 minutos.

Diversos grupos de *experts* reconheciam existir um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicose, embora não satisfizessem os critérios para DM, tinham níveis elevados de glicemia para serem considerados normais. Esse grupo foi definido como

glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída a glicose (TDG), considerados estágios intermediários na história natural do DM tipo II, hoje conhecido como pré-diabetes³⁵.

Com o tempo, avaliou-se existir algumas falhas nestes critérios diagnósticos, os quais foram revisados, cerca de 20 anos mais tarde. As novas mudanças levaram em consideração, fundamentalmente, estudos clínicos de grande relevância que avaliavam o impacto de determinados níveis glicêmicos sobre indivíduos, determinando complicações crônicas da doença.

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)³⁶ em 1993 e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)³⁷ em 1998 evidenciaram que as complicações crônicas do diabetes estavam relacionadas a determinados limiares glicêmicos, em particular quando os níveis de hemoglobina glicada passavam a estar situados, persistentemente, acima de 7%.

A dosagem da hemoglobina glicada, embora fosse utilizada desde 1958, como ferramenta de diagnóstico na avaliação do controle glicêmico em pacientes diabéticos, passou a ser gradualmente mais empregada e aceita pela comunidade científica, após ter sido validada, através destes dois grandes estudos clínicos, que avaliavam o impacto produzido pelo controle glicêmico. A medida da HbA1c, segundo as entidades envolvidas, não deveria ser utilizada para o diagnóstico, mas como método de referência para avaliar o grau de controle glicêmico a longo prazo³⁸.

Com base nesses estudos, o Comitê de Especialistas, apoiado pela OMS, recomendou que o ponto de corte para o diagnóstico, deveria considerar a redução dos níveis de glicemia plasmática (FPG) de 7,8 mmol/L (140mg / dL) para 7,0 mmol / L (126 mg / dL), o que é equivalente a de 2 h pós-carga (GP-2h), a concentração de glicose de 11,1 mmol / L (200mg/dL)³⁹.

A redução no ponto de corte considerou que apenas 25% de indivíduos com glicemia plasmática (GP) 2h \geq 200mg/dl e sem diagnóstico prévio de diabetes tinham glicemia de jejum (GJ) \geq 140 mg/dl. Estudos em índios pima com GJ \geq 120 mg/dl⁴⁰ e egípcios⁴¹ com GJ \geq 129 mg/dl tiveram aumento da ocorrência em médio prazo de retinopatia. Já no “Estudo Prospectivo de Paris” constatou-se que pacientes com glicemia de jejum igual ou superior a 125 mg/dl apresentaram de forma marcadamente aumentada doença coronariana fatal⁴².

O teste oral de tolerância à glicose passa então a ser recomendado como método de referência, sobretudo para o diagnóstico do diabetes gestacional e em pacientes com suspeita de diabetes. Concluem também pela admissão da existência de categoria a qual se categorizou “glicemia de jejum alterada”, pacientes com glicemia de jejum \geq 110 mg/dl, mas $<$ 126 mg/dl, e que exige confirmação diagnóstica por meio de TOTG, segundo a ADA⁴³.

Em síntese os novos critérios de diagnóstico recomendados, na ocasião, foram:

- (a) FPG $\geq 7,0$ mmol / L (≥ 126 mg / dl); ou
- (B) concentração de glicose pós-carga de 2 h $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl) durante uma prova de tolerância a glicose (PTG); ou
- (c) sintomas de diabetes acrescidos de glicemia plasmática casual $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg/dl).

Na ausência de hiperglicemia inequívoca seria necessária confirmação, através de teste de repetição no dia posterior, caso nenhum dos critérios anteriores estivesse presente.

Anos após as novas recomendações o *International Expert Committee*, em 2009,⁴⁴ posicionou-se em favor do uso da HbA1c no diagnóstico e não mais somente como ferramenta clínica nos cuidados com a doença. No ano seguinte a ADA passa também a defender o uso da HbA1c para estes fins e estabelece o ponto de corte igual a 6,5% como critério primário no diagnóstico de diabetes.

Entretanto outras sociedades, como a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e a American College of Endocrinology (ACE)⁴⁵ continuaram a considerar a HbA1c somente como um dos critérios opcionais de diagnóstico e não como critério primário para o diagnóstico de DM, e passaram a admitir que valores da HbA1c compreendidos entre 5,5 e 6,4% poderiam ser considerados na perspectiva do rastreamento para o pré-diabetes.

Após anos de debate, a Organização Mundial de Saúde, revisou os critérios de utilização de A1C, recomendando seu uso no diagnóstico de diabetes, assim como na identificação de indivíduos em risco de desenvolver diabetes no futuro⁴⁶.

A decisão baseou-se em revisão das coortes dos estudos transversais e longitudinais que mostravam a correlação entre a HbA1c e diabetes, no início do estudo, ou associação de longo prazo entre HbA1c e o risco de diabetes, e complicações relacionadas a doença^{36,37}.

Avalia-se que a recomendação da utilização da HbA1c, como ferramenta diagnóstica adicional, traduz um importante ponto de mudança de todas as orientações anteriores. O documento oficial estabelece, segundo a OMS, o ponto de corte de 6,5% para o diagnóstico de DM, embora ressalte que um valor inferior a 6,5% não exclui o diagnóstico de DM, feito por testes de glicose, considerando que a faixa de normalidade esteja compreendida entre 4% a 6%.

O diagnóstico de diabetes, segundo os novos critérios, passa a ser estabelecido através do:

- 1- Exame de hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$, realizado em laboratório certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e padronizado pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT); ou
- 2- glicose plasmática em jejum de no mínimo 8 horas de ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l);
ou
- 3- glicemia plasmática de 2 horas ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), durante teste de TOTG, com teste realizado de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), utilizando carga de glicose equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água; ou
- 4- em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou de crise hiperglicêmica: glicemia plasmática randômica ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), sendo a glicemia plasmática casual definida como aquela realizada a qualquer hora do dia; sem se observar o intervalo da última refeição.

Recomenda que o diagnóstico do diabetes seja realizado através da HbA1c \geq a 6.5%, confirmada por meio de teste subsequente, em dia diferente, exceto se o diagnóstico for inequívoco clinicamente, como em situações em que existam sintomas, na presença de crise hiperglicêmica ou na presença de sintomas clássicos e uma glicemia casual ≥ 200 mg/dl.

Diferentes métodos diagnósticos como glicemia de jejum (FPG), glicemia pós prandial após 2 horas, teste oral de tolerância à glicose e hemoglobina glicada encontram-se na atualidade recomendados para o diagnóstico de diabetes.

Entretanto, a ADA admite existir problemas na concordância dos diferentes métodos e recomenda frente a resultados discordantes que se repita o teste alterado e se produza o diagnóstico com base no teste confirmado⁴⁷.

Na prática cotidiana dos serviços de saúde, avalia-se ser mais comum a utilização da medida da glicose plasmática em jejum, como rotina diagnóstica, porém, estudos encontraram alta prevalência de hiperglicemia pós sobrecarga de glicose em indivíduos com glicemia de jejum normal, concluindo que a presença de DM pode ser subestimada se o único critério para o diagnóstico utilizado for a glicemia de jejum^{48,49}.

O Comitê Internacional de Especialistas reconhece que concentrações da hemoglobina glicada em níveis compreendidos entre 6,0% - 6,4% expressam alto risco do desenvolvimento de diabetes. Indivíduos com tais situações, segundo recomendações da ADA, devem ser identificados e receber aconselhamento para realização de atividade física e alcançar um peso saudável. Intervenções farmacológicas também deveriam ser consideradas para estes indivíduos⁴⁴.

No que concerne a alterações da glicemia foi também imprescindível caracterizar laboratorialmente o pré-diabetes, condição clínica compreendida como “categorias de risco aumentado de diabetes” e que engloba as condições anteriormente denominadas “glicemia de jejum alterada” e “tolerância diminuída à glicose”. Considera-se essencialmente que, estas entidades representam uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga, sendo diagnosticadas através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que inclui a determinação da glicemia de jejum e de 2 horas após a sobrecarga com 75g de glicose⁵⁰.

No âmbito da saúde pública existe um grande incentivo em prevenir ou retardar o diabetes em indivíduos com tolerância a glicose diminuída, desde que estes casos sejam identificados e tratados precocemente.

Testes mais amplamente utilizados, ao longo do tempo, para a detecção de diabetes incluíam, particularmente, a glicemia plasmática (FPG) e o TOTG. Entretanto, avalia-se que ambos os testes diagnósticos envolvem jejum de ao menos 8 horas e confirmação por meio de retestagem. Reconhece-se também que a sensibilidade diagnóstica da glicemia de jejum apresenta em torno de 30% de testes falso negativos para DM. Já o teste oral de tolerância à glicose tem custo elevado, é demorado, tem baixa reprodutibilidade, levando a incerteza de seus resultados⁵¹.

Além destes aspectos, diversos estudos têm demonstrado que a sensibilidade de FPG para o diagnóstico de diabetes é menor que a esperada e aproximadamente 40% dos indivíduos com diabetes permanecem sem diagnóstico^{52,53}.

A efetividade da identificação oportuna de pré-diabéticos e diabéticos, através de testes de rastreamento dirigidos a população assintomática em geral, não encontra respaldo em ensaios clínicos que documentem seu benefício, sendo considerada questionável. Entretanto, estudos que envolvem modelos matemáticos sugerem que a investigação de fatores de risco independentes iniciados a partir dos 45 anos é custo-efetiva⁵⁴. Fatores indicativos de maior risco, segundo a ADA⁵⁵, devem incluir indivíduos de qualquer idade com índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² e um ou mais fatores de risco para DM, entendidos como:

- Sedentarismo
- Familiar em primeiro grau com diabetes melitus
- Mulheres com gestação prévia com feto com peso ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional, ou história de abortos de repetição ou mortalidade perinatal.
- Hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo)
- Colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicérides ≥ 250 mg/dL

- Mulheres com síndrome dos ovários policísticos
- $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, tolerância diminuída a glicose (TDG) ou GJA em exame prévio
- Outras condições clínicas associadas à resistência insulínica
- História de doença cardiovascular

Considera que casos em que a investigação laboratorial for considerada normal deverão ter novas avaliações realizadas em intervalos de três anos, ou com maior frequência em função de valores elevados de glicose plasmática de jejum (GPJ), presença de marcadores e fatores de risco associados.

1.1.2 Classificação do diabetes

A classificação atual proposta pela Organização Mundial de Saúde⁴⁶ encontra-se baseada no quadro etiológico, e tem o respaldo da *American Diabetes Association*⁵⁵, sendo recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes⁵⁶ e pelo Ministério da Saúde. Inclui quatro classes clínicas:

- Diabetes tipo 1 - resultante da destruição celular, usualmente cursando com absoluta deficiência de insulina.
- Diabetes tipo 2 diabetes – resultante do progressivo defeito secretório ou da resistência insulínica.
- Outros tipos específicos de diabetes, devidos a outras causas como: anomalias genéticas funcionais das células beta pancreáticas, anomalias genéticas da ação insulínica, doenças pancreáticas exócrinas e causas químicas e medicamentosas.
- Diabetes gestacional

Encontram-se também incluídos na classificação estágios intermediários entre a homeostase normal da glicose e o diabetes, denominado pré-diabetes ou, modernamente, sob o título de categoria de risco aumentado de DM, que engloba as condições anteriormente denominadas “glicemia de jejum alterada” (GJA) e “tolerância diminuída à glicose” (TDG)⁵⁷.

A GJA é diagnosticada pela glicemia após 8 horas de jejum em indivíduos com níveis de glicose compreendidos entre 100 e 125 mg/dl (5.6 - 6.9 mmol/l). Já a tolerância à glicose diminuída representa uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós sobrecarga, diagnosticada por meio de TOTG, no qual se inclui a determinação da glicemia de jejum e de duas horas após sobrecarga com 75g de glicose⁵⁸.

1.2 Hemoglobina glicada: características bioquímicas e clínicas

1.2.1 Características bioquímicas

A HbA é a forma principal da hemoglobina sendo a HbAO seu principal componente. Esta corresponde a fração não glicada da HbA. Já a HbA1 total corresponde as demais formas carregadas negativamente, devido à adição da glicose e outros carboidratos⁵⁹.

Cromatograficamente existem vários subtipos dentre eles a HbA1a1, HbA1a2, HbA1b e HbA1c. A HbA1c é um subtipo da HbA1, componente menor da hemoglobina, cujo terminal valina da cadeia beta está ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível⁶⁰. Representa aproximadamente 80% da fração das hemoglobinas A1, também chamadas de rápidas, sendo esta denominação resultado do processo de separação eletroforética⁵⁹.

Normalmente, o processo de glicação da hemoglobina ocorre durante todo o período de vida do glóbulo vermelho que é de, aproximadamente 120 dias e acontece, em maior ou menor grau, conforme o nível de glicemia. A elevada permeabilidade da membrana da hemácia a molécula de glicose, faz com que a hemoglobina fique exposta, praticamente, a mesma concentração da glicose plasmática, estando a taxa de glicação decorrente dos níveis glicêmicos. Desta, a concentração de hemoglobina glicada depende, em tese, basicamente da concentração média da glicose plasmática, tempo de meia-vida das hemácias e permeabilidade da membrana do eritrócito à glicose⁶¹.

Entretanto, avalia-se a partir de toda a extensão deste período que, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da HbA1c. Modelos teóricos e estudos clínicos sugerem, frente a uma situação de estabilidade clínica, que os níveis médios mais recentes da glicemia são os que mais influenciam no valor da hemoglobina glicada. Aproximadamente 50% da HbA1c são formados no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este, e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto meses que precede a coleta da amostra. O impacto de qualquer variação significativa, em sentido ascendente ou descendente, na glicemia média será distribuído dentro de três ou quatro meses, para os níveis da HbA1c⁶².

Tradicionalmente, tem sido considerada como representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias, nas quais se incluem as glicemias de jejum e pós-prandial, durante os últimos dois a três meses. Desta, é reconhecida, historicamente, como um

marcador da glicemia crônica, por refletir a exposição glicêmica dos últimos dois a três meses anteriores à coleta de sangue. Passa então a ser utilizada amplamente como uma ferramenta de acompanhamento de portadores do DM tipo 2, apresentando evidentes vantagens sobre os demais métodos, neste aspecto⁶³.

Determinações seriadas da hemoglobina glicada permitem evidenciar alterações glicêmicas de longo prazo. Evidências associam elevações na concentração de glicose ao pior prognóstico da doença, em médio e longo prazo. Mudanças percentuais nos níveis plasmáticos de HbA1c influenciam no risco de complicações microvasculares e neuropáticas, em diabéticos. A eficácia do controle da DM, por meio de tratamento intensivo, reduz o risco de desenvolvimento de retinopatia, microalbuminúria, proteinúria e neuropatia^{36,37}.

Existe estreita correlação entre os níveis de HbA1c e os valores médios de glicose plasmática. Elevação de 1% na hemoglobina glicada corresponde a, aproximadamente, um aumento médio de 25 a 35 mg/dl na glicemia. Uma elevação de 3% indica que a glicemia média encontra-se acima de 200 mg/dl. Estas correlações dos valores de HbA1c com a glicemia média puderam, a partir de então, fundamentar o estabelecimento de metas terapêuticas, a serem atingidos em pacientes com DM, segundo as análises destes estudos⁶⁴.

Entretanto, a utilização de HbA1c, na triagem e diagnóstico de diabetes, ao longo das últimas duas décadas, foi amplamente debatida, e criticada, principalmente, pela falta de sensibilidade, e de padronização de seus valores de referência, além de aspectos relacionados a fatores de confundimento, em ensaios, o que levaria indiscutivelmente a inadequação desta ferramenta^{65,66}.

1.2.2 Aspectos laboratoriais

Historicamente as dosagens da hemoglobina glicada foram sendo disponibilizadas, de forma crescente, nos laboratórios clínicos de nosso país, desde a segunda metade da década de 70. A ideia inicial foi a de introduzir na prática clínica uma ferramenta auxiliar no manejo dos pacientes com DM⁶⁷.

No entanto, foi apenas na década de 90, a partir de dois grandes ensaios clínicos multicêntricos randomizados, *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)³⁶, e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)³⁷, que objetivavam analisar o papel do controle intensivo da glicemia no desenvolvimento das complicações crônicas do DM, que a dosagem de HbA1c passou a ser considerado parâmetro essencial na avaliação do controle do

diabetes. Análises de subgrupos de dados das coortes destes estudos mostraram uma associação fortemente sugestiva entre controle glicêmico e doença macrovascular, a partir da correlação entre níveis glicêmicos alterados, de forma sustentada, e o aparecimento e progressão de complicações crônicas, em pacientes diabéticos.

Posteriormente, evidências do estudo *Derived Average Glucose Study Group* (ADAG), buscando adequar o tratamento do diabetes, por meio do ajuste terapêutico, acabou por estabelecer novos parâmetros de correspondência entre níveis de hemoglobina glicada e respectivos níveis de glicemia⁶⁸, revisando os valores anteriormente estabelecidos pelo *Diabetes Control and Complications Trial*.

A Associação Americana de Diabetes (ADA), pautada nestas evidências, passou a reconhecer a hemoglobina glicada como parâmetro fundamental no controle glicêmico, no diabetes, entendendo que a mesma era capaz de fornecer informações acerca do índice retrospectivo da glicose plasmática, recomendando sua utilização a intervalos de quatro a seis meses⁶⁹.

Nos anos posteriores, diversos especialistas questionaram-se quanto à ampliação da utilização da HbA1c como critério diagnóstico do diabetes, mas avaliaram existir falta de padronização do método analítico, que resultava em ampla variabilidade nos valores referenciais e, por conseguinte na sua determinação. Tal fato, inicialmente, acabou por se constituir no principal obstáculo para sua utilização⁷⁰.

A detecção da imprecisão dos métodos em vários laboratórios, incluindo a definição de um método de referência e de uma maneira adequada para expressão dos resultados, além de questões relativas à sensibilidade da HbA1c, preocuparam especialistas de diferentes áreas, que desabonaram seu uso para estes fins.

Inspeção realizada pela *American Pathologists*, em 1996, revelou que aproximadamente 95% dos laboratórios nos Estados Unidos da América utilizavam métodos que tinham qualidade da dosagem de HbA1c com variação interensaio superiores a 5%, quando o percentual desejável deveria ser inferior a 3%. Para tal utilizou protocolos bem definidos e procedimentos apropriados de medição de referência secundária, tendo concluído que apenas dois métodos apresentavam, inicialmente, os critérios de aceitação propostos, na gama de concentrações clinicamente relevantes. Outras dificuldades encontradas, no momento, incluíam diferenças nos métodos de hemoglobina glicada oferecidos pelos diversos fabricantes, sob o ponto de vista de imprecisão, assim como viés nos resultados de diferentes testes rápidos⁷¹.

A partir de então um esforço de avaliação dos métodos disponíveis no mercado mundial e padronização dos distintos métodos laboratoriais, por uma comissão internacional de peritos, resultou na definição em que, apenas métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), rastreáveis a referência do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e calibrados de acordo com a padronização da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), estariam aptos a realizar a determinação da A1C.

No Brasil, o Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada publicou, em 2003, um documento de posicionamento oficial sobre a importância da hemoglobina glicada para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com DM. Esse documento foi revisado em 2004, abordando os aspectos clínicos e laboratoriais relacionados a este parâmetro laboratorial estabelecendo uma série de recomendações acerca da utilidade do teste, bem como valores ideais de controle para adultos, crianças e idosos⁷².

Em setembro de 2007, importantes instituições mundiais reunidas ligadas ao estudo do diabetes, a *American Diabetes Association* - ADA, a *European Association for the Study of Diabetes* - EASD, a *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* - IFCC e a *International Diabetes Federation* - IDF, publicaram um documento de consenso acerca da padronização mundial para dosagem da hemoglobina glicada⁷³.

Avalia-se que do ponto de vista metodológico, a dosagem da hemoglobina glicada tenha evoluído, consideravelmente, enquanto rotina diagnóstica. Inicialmente os métodos disponíveis baseavam-se em cromatografia de troca iônica, os quais apresentavam como inconvenientes grande dependência da temperatura ambiente e da qualidade dos tampões, além de interferência de hemoglobinas anormais. O desenvolvimento de métodos mais estáveis, baseados na cromatografia de afinidade, em momento inicial, foram entendidos como possíveis soluções entretanto, avaliou-se que os mesmos apresentavam dificuldades de automação e necessidade do uso intensivo de mão-de-obra, ocasionando reprodutibilidade ainda longe da ideal⁷⁴.

Somadas a estas questões encontravam-se situações, apontadas pelo NGSP, de que apenas alguns métodos disponíveis no mercado conseguem separar a fração HbA1c das outras moléculas análogas, ou seja, a base de Schiff, a hemoglobina A0 e as outras frações da hemoglobina A1. Advertem, então para a existência de métodos que não conseguem caracterizar esses elementos e que podem, potencialmente, gerar valores não-compatíveis com os reais níveis glicêmicos. Desta, avaliam que, como ocorre com a maioria dos parâmetros bioquímicos, o intervalo de referência para hemoglobina glicada dependerá da metodologia

utilizada, onde a precisão será, particularmente, importante perto dos limiares de diagnóstico, ou seja, as concentrações de hemoglobina glicada junto ao intervalo de 6% a 7%. Concluem pela necessidade da garantia de testes precisos, com viés minimalista e baixa imprecisão, para que assim se possa evitar classificações errôneas, e recomendam frente a necessidade de garantia de qualidade na dosagem de HbA1c que os laboratórios participem de programas de proficiência implementados por entidades oficiais de patologia clínica e medicina laboratorial⁷⁵.

Para as metodologias certificadas pelo NGSP, o intervalo de referência deve situar-se entre 4% e 6%, com variação inferior a 0,5%. A utilização de metodologia certificada pelo NGSP com rastreabilidade de desempenho analítico em relação aos estudos do DCCT permite adotar o valor inferior a 7% como meta para o efetivo controle do paciente diabético.

Entretanto, recomendações da American Diabetes Association (ADA) publicadas em janeiro de 2007⁶⁹, definindo a meta de HbA1c < 7% como adequada para sinalizar a necessidade de ação suplementar na conduta terapêutica do DM2, acabou por ser contestada pela União Européia (UEE), Federação Internacional de Diabetes (IDF) e American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), que entendiam pela redução do ponto de corte para HbA1c < 6,5%. Em concordância com essas sociedades médicas, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em suas diretrizes para o controle glicêmico do diabetes tipo 2, também adotou a meta de HbA1c < 6,5%⁷⁶.

Ressalte-se ainda que a SBD mantém a recomendação para que os níveis de HbA1c sejam mantidos nos valores mais baixos possíveis, sem aumentar desnecessariamente o risco de hipoglicemias, particularmente em pacientes insulinizados. Importante ressaltar que este valor não é considerado valor de referência, mas um valor no qual os riscos de desenvolvimento de complicações da doença não são significativamente elevados.

Recomendam também que resultados da hemoglobina glicada sejam expressos em unidades IFCC (mmol/mol) e unidades NSGP (%) utilizando o método IFCC – NSGP, ou seja, onde as duas unidades estejam claramente informadas.

Entretanto, desde 2008, novos conceitos e métodos de avaliação do controle glicêmico passaram a ser mais intensamente divulgados. Em substituição a expressão usual dos valores de A1C, ressaltou-se a importância da utilização do conceito de glicemia média, definida através de correlações matemáticas entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia, de maneira a priorizar a utilização das médias glicêmicas⁷⁷.

Tal fato apoiava-se em estudos que passaram a alertar para a importância da variabilidade glicêmica, caracterizada pela amplitude de variação dos níveis glicêmicos nos

diversos horários do dia, e da glicemia média estimada (GME), as quais na atualidade têm sido entendidas como importantes parâmetros de avaliação. Estas vêm sendo consideradas como fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia, em termos de potencial de risco para a função endotelial e, por conseguinte para as complicações do diabetes, independentemente dos valores elevados da glicemia média⁷⁸.

Paralelamente na prática clínica, avalia-se que oscilações mais amplas da glicemia em torno de um valor médio, nem sempre conseguem estar demonstradas através dos referenciais de glicemia existentes, embora tais variações glicêmicas produzam ativação do estresse oxidativo e promovam dano tissular, favorecendo as complicações macrovasculares no paciente diabético. Como a HbA1c reflete apenas o nível médio da glicemia nos últimos dois a quatro meses, percebeu-se a necessidade de se avaliar, também, o aspecto da variabilidade glicêmica, a partir de outros referenciais de glicemia⁷⁹.

Diversos estudos, respondendo a estas questões buscam demonstrar existir uma relação expressiva entre as concentrações da hemoglobina glicada e a média glicêmica, já que HbA1c essencialmente se traduz como parâmetro de expressão da média estimada da concentração glicêmica^{68,80}. Entretanto, outras investigações alertam para a importância de se determinar outros parâmetros que traduzam a variabilidade glicêmica, a qual entendem ser maior que a expressão dos níveis elevados da hemoglobina glicada.^{81,82}

Com base no conjunto destes resultados e a partir do estudo *Derived Average Glucose Study Group* (ADAG) foram revisados o padrão dos valores glicêmicos expressos segundo o DCCT. Em seu posicionamento oficial a *American Diabetes Association* (ADA), a *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e a *International Diabetes Federation* (IDF) em 2008, confirmando a linearidade entre os níveis de HbA1c e da glicemia média estimada, publicou o conceito de glicemia média, como uma nova expressão dos resultados em mg/dL, substituindo a expressão usual de resultados em termos de percentual de hemoglobina glicada pelos valores correspondentes das glicemias médias estimadas para cada nível de HbA1c, simplificando assim a expressão dos resultados de HbA1c⁸³

Tais avanços, paralelamente, coincidem com a consistente elevação na prevalência mundial do DM, onde a necessidade de cuidado qualificado e a conscientização de profissionais e da sociedade, quanto as complicações da doença, vem se refletindo em um aumento considerável de requisições da hemoglobina glicada nos laboratórios, nos últimos dez anos. Em diversos países, a partir de então, esforços passaram a ser feitos buscando atender as normas do NGSP, embora se reconheça que, até os dias atuais, o problema ainda persista⁸⁴.

Tais questões apontam, na atualidade, para complexas implicações na rotina dos serviços de saúde, frente a exigências qualitativas assistenciais e que prescindem do monitoramento clínico e do apoio laboratorial. Avalia-se que o amplo papel assumido pela hemoglobina glicada frente às situações de diagnóstico do diabetes, como parâmetro de referência na avaliação da evolução clínica e adequação terapêutica e marcador da estimativa de risco populacional, exige manter ensaios precisos e métodos adequados, evitando aqueles que apresentam interferências.

No México, assim como em outros países em desenvolvimento, a ausência de um programa de padronização da HbA1c tem levado ao desincentivo quanto ao seu uso como método diagnóstico⁸⁵.

Outras exigências requeridas pelo NSGP, frente à necessidade de precisão do processo, e que mostram interferir, com muita frequência, nos resultados disponibilizados são o método de coleta, o processamento e a conservação das amostras.

Quanto à conservação admite-se que a estabilidade da amostra de sangue total só consegue ser obtida por uma semana, sob refrigeração, em temperatura compreendida entre 2°C a 8°C. Já quando armazenada a -70°C mantém-se estável por período aproximado de 18 meses. Quando armazenada a -20° C, por período longo, torna-se instável ocasionando aumento da HbA1c⁸⁶.

Instruções analíticas e diagnósticas para o processamento da amostra devem ser seguidas, segundo o mesmo autor, criteriosamente, para a remoção de possíveis intermediários lábeis. Aponta que a formação da HbA1c é precedida pela formação de base de Schiff, intermediária chamada “pré-A1C” ou HbA1c lábil. Essa base é formada rapidamente no evento de hiperglicemia aguda e interfere com alguns ensaios, principalmente aqueles baseados em carga elétrica.

Outro aspecto importante, frente ao processamento traduz-se pela necessidade de se obter amostras isentas de turbidez, decorrentes da hipertrigliceridemia. Frente à necessidade de se obter resultados mais acurados recomenda-se a coleta de sangue, pelo menos, duas horas após a ingestão de alimentos.

1.2.3 Potencialidades e fragilidades da hemoglobina glicada como teste diagnóstico

A HbA1c tem várias características atraentes como teste de diagnóstico para diabetes, das quais se incluem a maior estabilidade pré-analítica, a baixa variabilidade biológica, a comodidade para o paciente; dado a não exigência de jejum no momento da coleta, pode ser medida por metodologia padronizada, além de ser o índice que melhor avalia, a partir de suas concentrações, o risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares. Expressa representativamente através de seus valores a exposição global glicêmica individual⁸⁷.

Entretanto, essas vantagens devem ser pesadas diante do alto custo, da menor disponibilidade do teste, em determinadas regiões de países em desenvolvimento, e da menor correlação entre HbA1c e glicemia média em certos indivíduos⁸⁸.

Durante os últimos anos, vários estudos empenharam-se em avaliar o desempenho da hemoglobina glicada enquanto método diagnóstico, em diferentes populações, comparando-a com a glicemia de jejum e TOTG.

Evidências de diferentes estudos demonstram existir fraca a moderada concordância entre o diagnóstico feito pela hemoglobina glicada e o obtido pelos critérios convencionais baseados na medida da glicemia, indicando que os diferentes critérios diagnósticos identificam diferentes populações de pacientes, podendo assim classificar erroneamente diferentes indivíduos^{89,90}.

Investigando a questão relativa à variabilidade biológica da hemoglobina glicada e a glicemia plasmática, Petersen *et al.*⁹¹ evidenciaram que a variação da glicemia plasmática durante o decorrer do dia oscila em média de 12-15% já no TOTG avalia que é de 16.6% enquanto a variância observada de HbA1c foi de somente 1,9%. Já Ollerton *et al.*⁹² relataram que a variabilidade biológica da glicemia em dois desvio- padrão (2DP) chega a alcançar 14%. Contrariando os demais, Saudek *et al.* relataram existir proporções similares nas análises da variância da hemoglobina glicada a qual se mostrou-se inferior a 2%, enquanto a variabilidade laboratorial de FPG resultou em 4%. Avalia que 13,7% da variabilidade biológica, manteve-se em um intervalo de confiança de 95%.

Dados do NHANES III foram utilizados por Selvin *et al.*⁹³ para avaliar a variabilidade de diferentes testes diagnósticos, em 685 participantes, sem o diagnóstico de diabetes. Foram selecionadas para análise as seguintes variáveis: medidas repetidas de FPG, glicemia plasmática pós prandial 2h (GP) e HbA1c. Os resultados da análise demonstraram que a GP apresentou a maior variabilidade intrapessoal com coeficiente de variação de 16,7%, enquanto

GJ e hemoglobina glicada tiveram um coeficiente de variação de 5,7 e 3,6%, respectivamente. Segundo os autores, seus resultados confirmam relatos anteriores de que HbA1c é um parâmetro mais estável ao longo do tempo do que os demais métodos diagnósticos.

Em revisão sistemática de relatos de 63 artigos, identificados a partir de uma pesquisa que incluiu nove estudos transversais primários, publicados entre 1998 e 2004, onde se analisou a precisão de HbA1c para a detecção de diabetes tipo 2, tendo TOTG como padrão de referência e secundariamente busca determinar um ponto de corte para o diagnóstico do diabetes, Bennett *et al.*,¹² em suas análises não encontraram, nenhuma evidência que sugerisse superioridade de FPG em relação a hemoglobina glicada, no diagnóstico de diabetes. Segundo os mesmos HbA1c demonstra especificidade ligeiramente superior a FPG, embora com sensibilidade levemente menor. Os pontos de corte de 6,1 - 6,2% de A1C expressaram-se nas curvas de análises como pontos ideais na definição do diagnóstico, achados estes semelhantes a valores propostos por outros investigadores.

Já a análise produzida por Rohlfing *et al.*⁶⁴, considerando a *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), buscando avaliar a sensibilidade e especificidade de HbA1c, no diagnóstico de diabetes, tendo como referência a FPG, concluiu que a HbA1c constitui-se em uma abordagem prática e específica para o diagnóstico do diabetes, tendo sugerido, complementarmente, valores $\geq 6,1\%$ de HbA1c como de maior sensibilidade para a definição diagnóstica de diabetes na população estudada.

Dando prosseguimento a estes estudos, Buell *et al.*⁹⁵, em análise semelhante, e utilizando a base de dados do NHANES 1999-2004, consideraram, frente a utilização destes parâmetros diagnósticos, que o diagnóstico de diabetes deva ser considerado a partir de valores de FPG iguais ou superiores a 126mg/dl. Procedendo a análise através da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) identificaram que valores iguais ou superiores a 5,8% da hemoglobina glicada apresentam maior sensibilidade (86%) e especificidade (92%) diagnóstica. Concluem que um ponto de corte de HbA1c $\geq 5,8\%$ é preditivo de diabetes na triagem diagnóstica de casos suspeitos, acima dos quais deveria se proceder a uma avaliação mais aprofundada.

Em estudo transversal realizado no Japão, com 1904 indivíduos com idade compreendida entre 35-89 anos, que comparou a hemoglobina glicada e FPG como testes diagnósticos para o diabetes, Nakagami *et al.*⁹⁶ avaliaram existir importante semelhança quanto a área ROC determinada para HbA1c e para FPG (0,902 e 0,856, respectivamente), sugerindo que ambos os testes têm importância para o diagnóstico.

Segundo Perry *et al.*⁹⁷, a utilização adicional da hemoglobina glicada, a FPG e TOTG, com valores de HbA1c superiores a 6,1%, melhoram substancialmente a sensibilidade diagnóstica, de 45% para 61%, em população de risco, frente à utilização isolada de FPG, no intervalo compreendido entre 100-125 mg / dl e TOTG em valores superiores 100 mg/dl.

Tais resultados corroboram com estudo de análise da concordância diagnóstica entre GJ, TOTG e HbA1c no diagnóstico de DM publicado por Cavagnoli *et al.*⁹⁸ Revela a partir de suas análises que o uso isolado da hemoglobina glicada pode não ser suficiente para o diagnóstico do diabetes. Segundo a autora os diferentes testes diagnósticos investigados (glicemia de jejum, TOTG e HbA1c), identificam diferentes grupos de indivíduos. Sugere então, pela combinação de testes diagnósticos, os quais teriam maior efetividade diagnóstica, do que quaisquer parâmetros isoladamente e propõe a utilização de algoritmos diagnósticos, empregando os testes de glicemia de jejum, TOTG e/ou HbA1c, para garantir a correta classificação de indivíduos com DM. Alertam que, indivíduos classificados com DM apenas pelo teste da hemoglobina glicada, têm em geral maior faixa etária, maior circunferência da cintura, níveis de LDL colesterol mais elevados e possuem história familiar positiva de hipertensão e DCV, reunindo assim diferentes fatores que caracterizam perfil cardiovascular desfavorável.

Diversos autores recomendam a utilização de HbA1c, em combinação com FPG ou glicemia aleatória, para o diagnóstico de diabetes: uma GPJ $\geq 7,00$ mmol / uma glicemia aleatória $\geq 11,1$ mmol / associado a HbA1c superior a média + 2 (DP)^{99,100}.

Buscando avaliar a influência da hemoglobina glicada como indicador de risco para incidência de DM, foram acompanhados 1.253 pacientes do *Department of Veterans Affairs Medical Center*, por mais de três anos, onde se avaliou, a partir de um modelo de regressão logística multivariada, que HbA1c constituiu-se na variável com maior influência quanto ao risco de desenvolvimento de diabetes¹⁰¹.

Resultados do Estudo Epidemiológico sobre a Síndrome de Resistência a Insulina, que reuniu 2820 pessoas, numa coorte francesa, Droumaguet *et al.*¹⁰² identificaram que o risco da incidência de diabetes aumenta exponencialmente, em ambos os sexos, com base na utilização da hemoglobina glicada com uma sensibilidade de 64% e especificidade de 77%, a partir da utilização de um ponto de corte de 5,9%. Avaliam existir um limiar abaixo deste ponto de HbA1c no qual a incidência de diabetes é muito baixa, entretanto valores superiores a este passam a ter a incidência consideravelmente mais elevada.

Análise dos dados de estudo em coorte no Japão, realizado por Inoue *et al.*,¹⁰³ evidenciaram que indivíduos que apresentam A1C em valores $\geq 5,8\%$, independentemente da FPG, tem risco aumentado de diabetes em dez vezes.

Cheng *et al.*¹⁰⁴ apontam que A1C é significativamente preditiva do desenvolvimento futuro de DM, após um período de 8 anos, com aumento progressivo do risco a partir de níveis de A1C $\geq 5,0$. Já indivíduos que apresentaram índices de A1C compreendidos entre 6,0 e 6,4, tiveram *odds ratio* (OR) superior a 16. Outros fatores que tiveram influência na incidência de DM incluíram neste estudo, índice de massa corporal, creatinina sérica, prevalência de doença cardiovascular e hipertensão.

Em estudo realizado em adultos não diabéticos¹⁴, com glicemia de jejum alterada onde se buscou identificar valores de pontos de corte da hemoglobina glicada para esta categoria, concluiu-se que um valor de HbA1c de 5,7% apresentou a melhor combinação de sensibilidade e especificidade. Assim considerou que indivíduos com HbA1c entre 5,7% e 6,4% teriam alto risco de DM no futuro, categorizando-os em faixa de hemoglobina compatível com pré-diabetes. Alertam os autores para a baixa sensibilidade do teste, entendida, como um dos argumentos contra o seu uso na prática clínica e demonstraram que os pontos de corte estabelecidos para HbA1c para detecção de indivíduos de alto risco, foram capazes de identificar somente cerca de 12% da população adulta nos Estados Unidos; número esse significativamente menor do que aquele identificado pela glicemia de jejum (25%).

Estratégias alternativas têm sido sugeridas para melhorar a capacidade diagnóstica, como a que utiliza dois pontos de corte de HbA1c. O primeiro limiar na qual o diagnóstico de diabetes estaria excluído compreenderia níveis de HbA1c $\leq 5,5\%$, enquanto o segundo ponto de corte teria valores de A1C $\geq 7,0\%$, com base em distribuições nos percentis 2,5 e 97,5, respectivamente. Demais indivíduos com níveis de HbA1c, intermediários (5,6% a 6,9%, 38 mmol / mol a 52 mmol / mol) constituiriam um grupo de indivíduos com tolerância a glicose diminuída¹⁰⁵.

Definições alternativas quanto aos níveis intermediários de HbA1c também foram sugeridas pela *American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology* (AAACE / ACE) em valores compreendidos entre 5,5% a 6,4% de A1C (37 mmol / mol a 46 mmol / mol) e de 5,8% para 7,2% (40 mmol / mol a 55 mmol / mol) para a *Association of British Clinical Diabetologists* (ABCD). Ambas recomendam outros testes complementares de glicemia para confirmação do diagnóstico de diabetes para qualquer indivíduo com níveis intermediários de HbA1c¹⁰⁶.

Em estudo de seguimento, Little *et al.* relataram que 68% dos indivíduos que apresentavam HbA1c > 6.1% no início do estudo evoluíram com diagnóstico de diabetes comparados a 28% que tinham A1C normais no mesmo momento, sugerindo que indivíduos com intolerância a glicose tem risco aumentado apresentar diabetes no futuro e HbA1c é ferramenta útil na determinação evolutiva do diabetes¹⁰⁷.

Revisão sistemática de 16 estudos prospectivos com indivíduos com idade superior a 18 anos, com média de intervalo de acompanhamento de 5.6 anos, produzida por Zhang *et al.*¹⁰⁸ confirmou existir forte e contínua associação entre A1C e o risco de incidência de diabetes. Avaliam que indivíduos com valores de A1C iguais a 6.0% e menores que 6.5% em cinco anos apresentam risco de incidência de diabetes em 20 vezes, comparados aqueles que tinham A1C de 5%. Indivíduos com valores de A1C na faixa compreendida entre 5.5 a 6.0% apresentam aumento do risco da incidência da doença em cinco anos, na faixa compreendida entre 9 e 25%. Os autores concluem que o nível de A1C no qual passa existir risco de incidência da doença foi de 5.5%.

A justificativa para a identificação de um grupo de alto risco de doença, por muitos denominado "*subdiabetichyperglycemia*," é que intervenções oportunas podem substancialmente atrasar ou mesmo impedir, o desenvolvimento da diabetes.

1.2.4 Hemoglobina glicada e doença cardiovascular

Recentemente alguns estudos têm apontado para a significativa relação existente entre a hiperglicemia crônica, avaliada através de níveis de A1C, e o desenvolvimento de complicações macro e microvasculares. Consideram a exposição glicêmica e o tempo de sua duração como importantes fatores contribuintes para o aparecimento de desfechos desfavoráveis no diabetes^{109,110}.

Outras evidências mostram também existir associação entre a doença cardiovascular e a hiperglicemia em não diabéticos. A este respeito, sabe-se há muitos anos que a glicemia considerada em intervalos "não-diabéticos", isto é, níveis pós-prandiais de glicose de 2h definidos como tolerância à glicose diminuída, tem implicações clínicas significativas em relação ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares^{111,112}.

Desta a associação entre hemoglobina glicada e eventos cardiovasculares tem despertado intenso debate, na perspectiva de verificar os diferentes aspectos e a intensidade

desta associação já que segundo vem sendo demonstrado níveis elevados de A1c podem implicar em maior número de desfechos desfavoráveis, mesmo na ausência de diabetes. Evidências recentes têm sugerido que há uma relação contínua entre a glicemia e o risco cardiovascular, mesmo abaixo dos níveis diagnósticos de diabetes mellitus¹¹³.

Indivíduos com níveis normais de glicemia e níveis elevados de HbA1c tem sido avaliados, prospectivamente em diversos estudos tendo sido observados aumento do risco para o desenvolvimento de diabetes, retinopatia, insuficiência renal, assim como para a mortalidade em geral e por doenças cardiovasculares^{9,114,115}.

Tal afirmação pode também ser evidenciada no estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC). Neste, Matsushita *et al*¹¹⁶ buscando correlacionar níveis de A1C e a incidência de doença coronariana em indivíduos sem história prévia de diabetes, observou a existência de gradiente linear de risco, frente a elevações da hemoglobina glicada. Na população estudada, após ajuste para co-variáveis, em um modelo que incluiu glicemia de jejum e grupos com diferentes níveis de A1C em faixas compreendidas entre 5,5% a 6,0%, 6,0% a 6,5%, e \geq a 6,5%, foram observadas associações com doença coronariana com taxas de incidência de 23%, 78%, e 95% quanto ao risco agregado, em comparação a indivíduos que tinham valores de A1C entre 5,0% a 5,5%. Avaliou-se que as chances de eventos foram similares também para acidente vascular cerebral (AVC). A linearidade dos dados mostrou-se consistente, demonstrando existir relação contínua de risco cardiovascular em diabéticos e não diabéticos, embora tenha sido observado que em não diabéticos a A1C exerça um papel mais importante na determinação do risco cardiovascular. Tais observações recentes apoiaram fortemente a associação de hiperglicemia em não diabéticos ao aumento risco para DCV e evidenciaram a superioridade de A1C sobre FPG na estratificação de risco cardiovascular.

A publicação dos dados EPIC-Norfolk, também produziu relatos que associam níveis de A1C considerados em faixa de normalidade, com a evolução destes mesmos desfechos. Khaw *et al*¹¹⁷ buscando investigar a relação entre A1C, doença cardiovascular e a mortalidade global, observou existir uma relação contínua entre os níveis de HbA1c e doenças cardiovasculares e a mortalidade geral, tanto em homens como em mulheres. Enfatiza que essa relação foi evidenciada mesmo em indivíduos sem diabetes reconhecido. Níveis de A1C foram continuamente relacionados com todas as causas, cardiovascular e mortalidade por doença isquêmica do coração, através da distribuição em toda coorte, com menores taxas de incidência em indivíduos que tinham concentrações de A1C inferiores a 5%. Observou que o aumento de 1% nos níveis de A1C esteve associado a risco relativo de morte por todas as causas em 1,24 em homens, e em 1,28 em mulheres. Esse risco apresentou associação de

forma independente após controle da idade, do IMC, da relação cintura-quadril, da pressão arterial sistólica, das concentrações séricas de colesterol, do tabagismo e história de doença cardiovascular, através de observações sistemáticas que foram sendo realizadas por período superior a nove anos.

1.2.5 Hemoglobina glicada e interferências clínicas analíticas

Diferentes questionamentos tem sido produzidos quanto as recentes recomendações do *International Expert Committee* (IEC), em 2009, do *American Diabetes Association* (ADA), em 2010, e da *World Health Organization* (WHO) em 2011, quanto a utilização da HbA1c no diagnóstico do diabetes. Dentre estes se encontram questões, aqui referidas previamente, que não só apontam para a baixa correlação entre a hemoglobina glicada e a glicemia, assim como outras evidências, que demonstram a existência fatores intervenientes que podem levar a resultados deturpados para sua interpretação.

Reconhece-se que a HbA1c pode ser influenciada e diminuir sensivelmente seu poder diagnóstico, em refletir a média (ponderada) dos níveis progressos de glicose, frente a alterações no tempo de sobrevivida das hemácias, como acontece em situações de elevado *turnover* eritrocitário, assim como na presença de processos hemolíticos e de hemoglobinas anormais¹¹⁸.

Traduzem tais situações anemias por carências de ferro, vitamina B₁₂ ou folato, as quais podem resultar em valores inapropriadamente elevados de A1c, por aumentar a sobrevivida das hemácias. Contrariamente, doenças que cursam com anemia hemolítica ou estados hemorrágicos podem resultar em valores diminuídos, por encurtarem a sobrevivida das hemácias¹¹⁹.

As alterações na síntese da hemoglobina resultam em um grupo de distúrbios hereditários, os quais podem ser classificados como hemoglobina variante. Essas mutações alteram a estrutura da hemoglobina podendo alterar seu comportamento, velocidade de produção ou estabilidade. Daí reconhece-se a suscetibilidade analítica, frente à presença de hemoglobinas variantes heterozigóticas, no uso rotineiro de A1C, a partir da interferência de hemoglobinas anômalas. A presença de traços de hemoglobina, como Hb AS, Hb AC, Hb AE, ou Hb AD, podem interferir em alguns métodos de análise de hemoglobina A1C, resultando em valores falsamente elevados ou diminuídos conforme a metodologia aplicada. Já em

condições de homozigose, para hemoglobinas anômalas, a dosagem de A1C não se aplica, por qualquer metodologia, pois nesses casos a hemoglobina A está ausente. Nessas circunstâncias, esta condição necessitará ser rastreada e confirmada pelos métodos usuais para o estudo das hemoglobinopatias e avalia-se a utilização de exame alternativo, como a frutossamina e albumina glicada¹²⁰.

Ressaltam os mesmos autores que a ingesta excessiva de vitamina C e E pode induzir resultados falsamente diminuídos por inibirem a glicação. Em contrapartida, aumentos de triglicerídeos, bilirrubinas, estados urêmicos, etilismo crônico, ingestão crônica de salicilatos e opiáceos, podem interferir em algumas metodologias produzindo resultados falsamente elevados.

Dentre as hemoglobinas variantes, as mais frequentes na população brasileira são a hemoglobina S (HbS) e C (HbC), ambas de origem africana, mostrando a intensa participação do negro na composição populacional brasileira¹²¹. Esse fato foi bem caracterizado nos estudos de prevalência de hemoglobinopatias realizados em diferentes regiões do Brasil, que estão relatados a seguir.

Indivíduos heterozigotos para HbS (AS) têm hemácias com aproximadamente 20% a 45% de Hb variante e indivíduos que apresentam a forma homozigótica do alelo para HbS (SS), portadores de anemia falciforme, contêm 80% ou mais de HbS. Azevedo *et al* em estudo realizado na Bahia descreveram em seus resultados a presença de 7,4% de heterozigotos AS, em um grupo de 1.200 alunos de escolas públicas e demonstraram que as frequências dos alelos para HbS variantes aumentam de brancos a negros e se mantêm de forma balanceada entre mulatos claros, médios e escuros¹²².

Adorno *et al.* em estudo que buscou investigar a presença destas variantes em 590 recém-nascidos em Salvador-BA encontrou a presença de 9,8% de indivíduos com fenótipo (F) AS; 6,5% FAC ; 0,9% FSC ; e 0,2% FS¹²³.

Avalia-se que as interferências para HbA1c na presença de hemoglobinas anômalas são geralmente método-específicas. Alguns métodos, baseados na cromatografia por troca iônica, podem identificar a presença de alguns tipos de hemoglobinas variantes, permitindo uma análise mais criteriosa do resultado. Em geral, a HbAS e a HbAC podem interferir em alguns imunoensaios, embora os mais utilizados atualmente estejam livres desta interferência. Já as HbAE e HbAD interferem com alguns outros métodos do tipo cromatografia líquida de alta performance (HPLC), não estando afetados nos do tipo imunoensaio, provavelmente, devido à distância entre o lugar da modificação da HbA1c N-terminal e o sitio de E-D da variante da cadeia β da hemoglobina¹²⁴.

Na prática analítica cotidiana, frente à utilização de um método HPLC de intercâmbio iônico, a inspeção cuidadosa dos cromatogramas revelará picos de hemoglobina aberrantes, produzidos pela maioria das variantes, permitindo a detecção de resultados evidentemente inaceitáveis. Desta, como em quaisquer testes, se fazem necessários investigar quaisquer resultados incompatíveis com a clínica, assim como avaliar cuidadosamente os resultados laboratoriais obtidos desses indivíduos, em função dos tipos de metodologias utilizadas para apoio diagnóstico, observações estas presentes nos posicionamentos oficiais¹²⁵.

Tem se preconizado que resultados espúrios da HbA1c, acima de 15%, devem ser repetidos e, se confirmados, a hipótese da presença de hemoglobina variante deve ser considerada, e a interpretação dos resultados deverá ser baseada no histórico médico do paciente e em outros resultados laboratoriais. Nestas circunstâncias, a análise da amostra por uma segunda metodologia, menos sujeita à interferência, deve ser considerada, ou mesmo a realização da pesquisa de hemoglobina variante¹²⁶.

Diversos estudos, em contrapartida, avaliam que valores de A1C não glicêmicos, relativos à hemoglobinopatias, são raros, e podem ser minimizados pela confirmação de testes complementares sequenciais. Para tal relembram que recomendações específicas da ADA³⁸ frente a estas questões as quais incluem:

- A) normas de triagem com inclusão de testes sequenciais, acompanhamento continuado de indivíduos com risco elevado para DM, onde se valorizem a presença de glicemia de jejum \geq de 100 mg / dl, glicemia aleatória \geq 130 mg / dl, ou HbA1c \geq a 6,0%,
- B) HbA1c de \geq 6,5- 6,9%, deverão ser confirmadas por testes específicos (glicemia de jejum ou teste de tolerância à glicose oral), as quais deverão estabelecer o diagnóstico de diabetes; e
- C) A1C \geq 7% , são sujeitos a teste confirmatório, através de novo exame de A1C ou teste específico (glicemia de jejum ou teste de tolerância à glicose oral), os quais deverão estabelecer o diagnóstico de diabetes.

A base de Schiff, fração lábil da A1C, pode representar importante interferente na dosagem, na dependência do método utilizado.

O desempenho diagnóstico da hemoglobina glicada deve ser considerado, na perspectiva da inclusão de determinados grupos populacionais, tais como mulheres grávidas, idosos, negros não-hispânicos, onde os valores podem estar subestimados e em outros onde existe risco de superestimação.

1.2.6 Diferenças raciais e étnicas da hemoglobina glicada

Diferenças de gênero na saúde foram ao longo do tempo bem documentadas, em estudos científicos, mas mais recentemente pesquisas científicas começaram a investigar a influência da raça, condição de gênero e etnia, e sua importância na produção de perfis de doença e disparidades em saúde.

Neste contexto, estudos têm avaliado a existência de relevante desproporcionalidade étnica e racial em relação a muitas doenças crônicas, dentre as quais se inclui o diabetes, onde ocorre complexa interação de múltiplos genes e fatores ambientais.

Historicamente, o delineamento de características genéticas foi sendo investigado em estudos caso-controle de base familiar, buscando verificar o efeito genético e de interações genético- ambientais na etiologia da doença, entretanto, avaliam-se existir forte influência exercida pelos fatores ambientais, que sob o ponto de vista da inferência causal, incluem considerar tanto características individuais quanto fatores sociais, econômicos, ambientais e políticos, os chamados determinantes distais, que estariam fora do alcance do indivíduo e que, provavelmente, parecem ter importante relevância na determinação da doença, em particular, sobre o índice glicêmico em diferentes populações étnicas estudadas¹²⁷.

Postulam alguns autores que diferenças sócio-econômicas, acumuladas ao longo da vida de sucessivas gerações, parecem exercer papel fundamental, para as desigualdades étnico-raciais em saúde e têm sido avaliadas como fruto do contexto em que se originaram essas desigualdades, quase sempre desfavoráveis para minorias populacionais¹²⁸.

Diferentes estudos documentam persistentes diferenças étnicas/raciais em valores de HbA1c. Levantam preocupações quanto ao desempenho da HbA1c, como teste diagnóstico, frente a diferenças em algumas subpopulações dado as novas recomendações para o uso da hemoglobina glicada no diagnóstico de diabetes, particularmente, em indivíduos negros. Concluem que HbA1c pode, independentemente da glicemia e do diagnóstico de diabetes variar de acordo com a raça / etnia^{129,130}.

Tais diferenças, no entanto tem sido atribuídas a diferenças relacionadas a fatores que podem influenciar a glicemia, como fatores sócio-econômicos, que aumentam o risco de diabetes, ou mesmo outros que estão relacionadas ao acesso aos cuidados de saúde ou qualidade da assistência. Fortalece esta ideia estudo desenvolvido a partir de dados do NHANES III que buscou avaliar a distribuição de valores de A1C em indivíduos não diabéticos, com idade compreendida entre 5 e 24 anos nos Estados Unidos. Seus resultados

demonstram existir níveis mais expressivos de hemoglobina glicada em afro americanos, em comparação a brancos, mesmo após ajuste para idade, sexo, educação, peso e glicemia de jejum. Desta postulam existir importante contribuição relativa a fatores sócio-demográficos e metabólicos, nos valores de A1C em afro-americanos, os quais entendem superar muito a contribuição genética relacionada a ancestralidade¹³¹.

Corroborando com esta mesma impressão, revisão sistemática de 21 estudos realizados por Kirk *et al*¹³² que buscou comparar níveis de A1C através de diferentes grupos raciais e étnicos, representado por pretos, brancos não hispânicos e brancos hispânicos, verificaram que níveis elevados de A1C foram encontrados, particularmente, em pretos e hispânicos, os quais apresentavam controle glicêmico inadequado.

Desta passou-se a questionar se esta diferença em A1C reflete, exclusivamente a complexa diferença racial, que se traduz em maiores níveis de glicemia ou se estas diferenças estariam relacionadas a demais determinantes biológicos da A1C, ainda não conhecidos.

Estudo de revisão dos dados do *Diabetes Prevention Program* demonstram também existir variabilidade étnica nos valores de HbA1c, em indivíduos sem diabetes. Concluem existir, estatisticamente, maiores níveis de A1C em indivíduos hispânicos, afro-americanos, indo-americanos e asiáticos em comparação com brancos. Adultos afro-americanos foram, segundo as análises, 50 a 100% mais propensos a ter diabetes do que adultos brancos. As razões para tais disparidades raciais na prevalência de diabetes não são claras segundo os autores, mas postulam existir diferentes influências nos aspectos comportamentais, ambientais, socioeconômicos, fisiológicos e genéticos¹³³

Esta diferença vem também sendo evidenciada em subpopulações de pacientes que apresentavam intolerância à glicose nas quais se observou níveis mais elevados de A1C, após controle de variáveis relacionadas ao aumento da glicemia¹³⁴

Coletivamente, esses dados sugerem que há diferenças nas concentrações de A1C entre grupos raciais/ étnicos. No entanto, não é claro que estas alterações acabem por ter significado clínico na evolução da doença.

Em estudo realizado a partir da coorte do *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) foram investigados em diferentes grupos étnicos, valores de A1C e sua influência quanto ao desenvolvimento de DCV. Foram excluídos da pesquisa indivíduos com história de diabetes ou evento cardiovascular prévio. Resultados desta investigação foram semelhantes a outras pesquisas que revelavam que negros tem valores de A1C superiores a brancos em 0,4 %. Não foi verificada associação entre a raça/etnia, A1C e desfechos cardiovasculares desfavoráveis, assim como a mortalidade¹³⁵.

Tais evidências acabam por levantar questões potenciais quanto as diferenças raciais e étnicas relativas a glicação da hemoglobina, e / ou o impacto de variantes de hemoglobina ou de sobrevivência de eritrócitos na dosagem da hemoglobina glicada. Questionam os autores quanto ao fato de que as diferenças étnicas encontradas nos estudos possam estar relacionadas à sensibilidade e especificidade de HbA1c, as quais acreditam estar relacionadas a diferenças genéticas nas taxas de captação de glicose em eritrócitos, nas taxas de metabolismo da glicose intra-eritrocitária, nas de ligação a glicose ou mesmo a liberação de hemoglobina e tempo de vida dos eritrócitos^{136,137}.

Buscando responder a esta questão, estudo foi realizado com participantes do ARIC com marcadores glicêmicos não tradicionais, que refletem processos biológicos independentes da glicação da hemoglobina e do turnover eritrocitário. Os autores concluem que a hemoglobina glicada, a frutossamina e a albumina glicada apresentam valores mais elevados em negros, em comparação com brancos, antes e após ajuste para glicemia de jejum¹³⁸.

Em verdade o mecanismo molecular subjacente às diferenças raciais e étnicas ainda não foi inteiramente estabelecido e independentemente do mecanismo, persiste o debate sobre esta questão. Variações nas concentrações de A1C são entendidas como relativamente pequenas, não havendo consenso sobre a necessidade de se estabelecer diferentes pontos de corte segundo raças/ etnias. Alguns pesquisadores apoiam a recomendação atual de utilização de categorias de A1C para o diagnóstico de diabetes em afro-americanos.

Tem-se argumentado que, apesar de algumas delineações genotípicas, a raça representaria em grande parte uma mistura complexa que envolve comportamento, ambiente e exposições sociais. Diversas tentativas de isolar o efeito da raça em estudos que envolvem causalidade, normalmente, implicam em considerável confundimento. Na prática uma infinidade de indicadores, tratados como proxy para condições de vida mais amplas, não mensuráveis e de difícil de quantificação, levam a propensão de um elevado erro de mensuração, daí as dificuldades em avaliar esta questão¹³⁹.

Nesta perspectiva vale considerar que o Brasil é um país de dimensões continentais, fortemente miscigenados, marcados por grande diversidade étnica, racial e cultural, além de desigualdades sociais e regionais, onde se avalia existir um caráter sócio-histórico-cultural e político das identidades e ausência de consenso quanto à melhor categorização étnico-racial, daí a dificuldade em estudá-lo.

1.3 Doença renal, alterações da glicemia e marcadores inflamatórios

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome causada por inúmeras doenças que têm em comum a lesão do parênquima renal, anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da filtração glomerular (FG), evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda de exames de imagem¹⁴⁰.

O diabetes é a causa mais frequente de DRC no mundo e já é a segunda etiologia mais comum entre os pacientes em diálise no Brasil. Na atualidade observa-se um incremento de pacientes dialíticos, onde a prevalência destes pacientes mais que dobrou nos últimos oito anos. Estima-se que este crescimento seja superior ao da população em geral, sendo que a incidência de novos pacientes cresce em média cerca de 8% ao ano e estima-se que já existam cerca de 1,2 milhões de brasileiros com DRC¹⁴¹.

A nefropatia diabética (ND) é uma importante complicação crônica microvascular do diabetes, caracterizada basicamente por declínio progressivo da taxa de filtração glomerular, proteinúria persistente e hipertensão, e constitui uma das principais causas de doença renal terminal e ingresso em programas de diálise, aumentando em pelo menos três vezes o risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular nestes pacientes¹⁴².

A fisiopatologia da doença renal diabética é complexa, abrangendo fatores hemodinâmicos, concentração plasmática dos produtos finais de glicação avançada não enzimática, ativação de isoformas da proteíno-quinase C, aceleração da aldose redutase e disfunção endotelial entre outros, o que levaria a anormalidades estruturais e funcionais do rim¹²⁰. O principal determinante na gênese e progressão da nefropatia diabética é a hiperglicemia, processo que pode ser modificado pela susceptibilidade genética¹²¹ e acelerado por outros fatores de declínio da função como a hipertensão arterial sistêmica, proteinúria, anemia, hiperfosfatemia e acidose metabólica. A hiperglicemia é considerada fator de risco independente para nefrosclerose diabética¹⁴³.

Acomete aproximadamente 35% dos diabéticos tipo I, e aproximadamente 10-40% dos diabéticos tipo 2, que manifestam a doença por um período geralmente superior a 10 anos. O controle dos níveis glicêmicos, associado ao controle da pressão arterial e, possivelmente, fatores genéticos são considerados os principais fatores determinantes para o desenvolvimento e progressão das complicações para o diabetes¹⁴⁴.

A filtração glomerular é a expressão do funcionamento renal em indivíduos normais ou pacientes com doença renal. Varia com a idade, sexo, e massa muscular. Valores de

filtração glomerular menores que $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ representam diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da DRC¹⁴⁵.

Diretrizes preconizam que a filtração glomerular possa ser estimada a partir da dosagem sérica da creatinina, associada a variáveis demográficas, tais como: idade, sexo, raça e tamanho corporal. Na prática clínica duas equações mais frequentemente são utilizadas para este fim:

1. Equação de *Cockcroft-Gault*:

Depuração de creatinina (mL/min) = $140 - \text{idade (em anos)} \times \text{peso (quilogramas)} / 72 \times \text{Cr}_s$ (x 0,85 se mulher)

2. Equação abreviada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

Filtração glomerular (mL/min/1,73m^2) = $186 \times (\text{Cr}_s)^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,210 \text{ se indivíduo afro-americano})$

Segundo o autor ambas as equações apresentam excelente correlação com a determinação da FG avaliada com materiais radioisotópicos e já foram amplamente empregadas em vários estudos.

Evidências do Estudo ARIC indicam que valores elevados de HbA1c no início do estudo foram associados com risco aumentado de doença renal crônica, mesmo na ausência de um diagnóstico de diabetes. Indivíduos acompanhados em média por 14 anos tiveram a hemoglobina glicada como maior preditor de doença renal crônica e doença renal terminal, comparado a categorias de glicemia de jejum¹⁴⁶.

Diferentes pontos de corte que refletem níveis crescentes de hemoglobina glicada encontram-se associados linearmente ao risco futuro de doença renal crônica e a prevalência de retinopatia, mesmo após o ajuste para fatores de risco conhecidos. Embora avalie-se que este risco seja mais evidente entre os indivíduos com história de diabetes, os autores neste estudo não conseguiram estabelecer um limiar glicêmico que pudesse identificar indivíduos em risco de desfechos microvasculares¹⁴⁷.

Marcadores de disfunção endotelial e ateromatose, como placas carotídeas, são 5,8 vezes mais frequentes em indivíduos com HbA1c > 6,4% comparados àqueles com HbA1c <5,0%. A associação da HbA1c com outros fatores de risco como hipertensão aumenta a prevalência dessas placas¹⁴⁸.

Existe uma associação forte e linear entre HbA1c doença cardiovascular e doença renal crônica. Elevações dos níveis de HbA1c de um ponto percentual encontra-se associado a

um aumento de 30 para 40% em DRC ou DCV. Esta associação foi independente de fatores tradicionais associados à DRC e DCV, incluindo o estado diabético. Associações estatísticas semelhantes foram também observados tanto em grupos de pacientes diabéticos como de não-diabéticos. É possível, portanto, supor que o aumento dos níveis de HbA1c independente do diagnóstico pode estar associada a eventos cardiovasculares ou renais futuros¹⁴⁹.

Na atualidade tem se considerado cada vez mais a importância da inflamação subclínica na progressão das doenças crônico-degenerativas, uma vez que a sua regulação evitaria respostas que estariam diretamente relacionadas ao curso clínico desfavorável e a mortalidade¹⁵⁰.

A presença de inflamação tem sido um achado consistente em pacientes com DRC e tem sido reconhecida como um fator de risco para doença arterial coronariana. Acumulam-se evidências sugerindo que a inflamação crônica está relacionada ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose nos pacientes com DRC. A relação entre inflamação e doença renal crônica (DRC) é estabelecida já em estágios iniciais da doença renal, onde a inflamação constitui-se como um dos principais fatores de risco no desenvolvimento e aceleração da doença aterosclerótica¹⁵¹.

Marcadores inflamatórios têm reconhecida associação com a doença aterosclerótica e a mortalidade cardiovascular e geral, em pacientes com DRC. Níveis elevados de marcadores do estado inflamatório são encontrados em pacientes com DRC em diferentes fases de sua progressão¹³⁰. Nesse sentido, a mensuração de mediadores imuno-inflamatórios circulantes, assim como a avaliação do poliformismo genético, relacionados a marcadores de função renal tornaram-se uma realidade, já que se avalia existir um fenótipo pró-inflamatório que mudaria o curso evolutivo da lesão renal¹⁵².

Diversos mecanismos têm sido propostos como importantes na patogênese e progressão da nefropatia diabética, uma vez que a hiperglicemia está relacionada com o aumento da produção de radicais livres e estresse oxidativo, aumento de citocinas pró-inflamatórias como interleucina -1 (IL -1), interleucina -6 (IL -6), interleucina -18 (IL -18), proteína quimiotática de macrófagos 1 (MCP-1), fator de necrose tumoral α (TNF- α), fatores de crescimento, como o TGF- β , formação de produtos avançados de glicação e moléculas de adesão celular (CAMs) os quais têm sido implicados na patogênese da nefropatia diabética através de inflamação vascular aumentada e fibrose¹⁵³.

Evidências apontam que as complicações associadas ao diabetes estão diretamente relacionadas à modulação da resposta imune-inflamatória pelos produtos finais da glicação avançada (AGEs), que interagem com seu receptor multi-ligante RAGE (receptor de produtos

finais da glicação avançada), presente em diversos tipos celulares. A formação destes produtos avançados de glicação (AGE) está independentemente associada com a patogênese da aterosclerose no diabetes¹⁵⁴.

Os AGEs constituem uma classe de moléculas heterogêneas, que sob condições de hiperglicemia ou estresse oxidativo, aumentam intensamente. Tais compostos têm a capacidade de modificar, irreversivelmente, as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas, contribuindo decisivamente para o desenvolvimento e para a progressão das complicações diabéticas. Promovem, respectivamente, estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios¹³⁴. O rim é o principal alvo dos danos mediados por AGEs, tendo em vista que representa o maior sítio de *clearance* destes produtos¹⁵⁵.

A presença de níveis plasmáticos elevados de outros marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, como a peroxidação lipídica, além de outros mecanismos, tais como, a uremia e infecções persistentes, além do próprio processo aterosclerótico, contribui para o aumento da resposta inflamatória observada em pacientes com doença renal. Salienta-se que diversas citocinas e quimiocinas têm sido detectadas no plasma e urina de pacientes em estágios precoces da DRC e também relacionadas às complicações da doença¹⁵⁶.

Diversas citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo e por células inflamatórias têm sido relacionadas às lesões renais induzidas pela obesidade. Dentre esses mediadores, merecem menção o inibidor da ativação do plasminogênio-1 (PAI-1), a proteína quimiotática de macrófagos 1 (MCP-1) e a resistina. Níveis circulantes dessas citocinas estão aumentados em pacientes com síndrome metabólica e se relacionam com resistência insulínica, aumento das lipoproteínas circulantes, aterogênese e trombogênese, efeitos esses que direta ou indiretamente afetam a estrutura e a função renal¹⁵⁷.

O MCP-1/CCL2 é uma quimiocina com resíduos de cisteína, que recruta células da linhagem monócitos-macrófagos, atuando como um dos responsáveis pela quimiotaxia e adesão firme dos monócitos, na camada íntima e no endotélio, estimulando a liberação de histamina pelos basófilos e prejudicando a vasodilatação endotélio-dependente. Atua tanto nas fases iniciais, quanto na progressão da lesão túbulo-intersticial renal. Células mesangiais e células epiteliais tubulares renais produzem a MCP- 1 na presença de elevação da glicemia e de produtos avançados de glicação. Portanto, inflamação, influxo de células inflamatórias circulantes, síntese e secreção de quimiocinas e citocinas desempenham um papel importante na doença renal diabética e aterosclerose. Medidas dos níveis circulantes da MCP-1 podem

ser marcadores úteis em prever o risco da aterosclerose. Desta têm se sugerido que esta quimiocina possa ser utilizada como marcador precoce para a aterosclerose¹⁵⁸

O MCP-1/CCL2 induz fibrose túbulo-intersticial através do recrutamento e ativação de macrófagos que liberam, então, TGF- β 1. Recentemente, foram demonstradas as significativas correlações entre o número de fibroblastos intersticiais, o número de macrófagos também intersticiais e a excreção urinária de MCP-1/CCL2 na DRC. Existem inúmeras evidências do papel desta quimiocina na DRC de diversas etiologias¹⁵⁹.

A natureza dos fatores determinantes para elevadas concentrações séricas de MCP-1 em pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia diabética precoce ainda permanece desconhecida. É possível que a elevada expressão de de citocinas inflamatórias e quimiocinas por linfócitos e monócitos no interstício dos macrófagos do rim leve a níveis sistêmicos elevados de MCP-1 proporcionais à inflamação e a fase da nefropatia¹⁶⁰.

Estudo realizado buscando investigar a relação entre a concentração sérica de MCP-1, albuminúria, taxa de filtração glomerular e presença de placas ateroscleróticas em afro-americanos com diabetes demonstrou que níveis de MCP-1 estiveram associados a filtração glomerular e albuminúria demonstrando existir importante papel no aparecimento e progressão da doença renal¹⁶¹.

Desta a elucidação do papel de novos fatores de risco, desempenhado por marcadores inflamatórios, incluindo citocinas e fatores genéticos, com efeitos na doença renal precoce e disfunção vascular, pode orientar terapias inovadoras para prevenir ou reverter a nefropatia e / ou dano vasculares.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar a associação entre níveis de hemoglobina glicada, ou de glicemia de jejum com fatores de risco cardiovascular em adultos assistidos regularmente pelo Programa Médico de Família (PMF) de Niterói, sem diagnóstico prévio de diabetes.

2.2 Objetivos específicos

1. Estimar a prevalência de alteração de glicemia de jejum e de hemoglobina glicada em adultos assistidos regularmente pelo Programa Médico de Família (PMF) de Niterói.
2. Estudar a associação da alteração de glicemia de jejum e da hemoglobina glicada com variáveis de risco cardiovascular, em adultos assistidos regularmente pelo Programa Médico de Família (PMF) de Niterói.
3. Investigar a existência de disparidades raciais/ étnicas na prevalência de alterações da hemoglobina glicada, em indivíduos assistidos regularmente pelo Programa Médico de Família (PMF) de Niterói.
4. Avaliar a existência de agregação familiar em alterações da hemoglobina glicada, entre famílias assistidas pelo PMF de Niterói, segundo categorias raciais/étnicas.
5. Testar a possibilidade de que indivíduos não diabéticos, com glicemia de jejum < 126 mg/dL e com hemoglobina glicada alterada, já apresentem diminuição da filtração glomerular estimada e aumento do MCP-1, em comparação a aqueles com hemoglobina glicada normal, independente de outras alterações metabólicas, em população assistida regularmente pelo PMF de Niterói.

3 ARTIGOS CIENTÍFICOS SUBMETIDOS

3.1 Artigo científico 1 – Risco cardiovascular em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes, segundo níveis de hemoglobina glicada e glicemia

Autores:

1. Verônica Alcoforado de Miranda - de Miranda, VA - MD MSc.^a
2. Maria Luiza Garcia Rosa - Garcia Rosa, ML - MD PhD.^b
3. Denizar Vianna Araujo, MD PhD
4. Rubens Antunes Cruz Filho - Cruz Filho, RA MD PhD
5. Priscilla Narcisi Alvim – Narcisi PA. – MS.
6. Thainá Hermes – Hermes T - MS.
7. Hye Chung Kang - Kang, HC.

- a. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Faculdade de Medicina. Rua Aloísio da Silva Gomes 50, Granja dos Cavaleiros, Macaé, RJ. CEP: 27930 – 560.
- b. Universidade Federal Fluminense - Departamento de Epidemiologia e Bioestatística. Rua Marques do Paraná 303, 3º andar do prédio anexo, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-21.
- c. Universidade Estadual do Rio de Janeiro – Departamento de Medicina Interna. Boulevard Vinte e Oito de Setembro 77. Vila Isabel. Rio de Janeiro RJ Brasil. CEP: 20551-030
- d. Universidade Federal Fluminense - Departamento de Medicina Interna. Rua Marques do Paraná 303, 6º andar, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-21.

- e. Universidade Federal Fluminense - Departamento de Patologia. Rua Marques do Paraná 303, 4º andar, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-21.
- f. Universidade Federal Fluminense - Departamento de Patologia. Rua Marques do Paraná 303, 4º andar, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-21.

Fontes de financiamento:

CNPq: Processo: 482015/2009-8

FAPERJ: Processo: 170501 2007

UFF: Fluxo contínuo – 2007 sem número

RESUMO

Indivíduos com hemoglobina glicada (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ e níveis normais de glicemia têm maior risco de complicações relacionadas ao diabetes, em médio e longo prazo. Essa e outras evidências, levaram a Associação Americana de Diabetes (ADA) a recomendar que $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ seja utilizada como critério para diagnóstico de diabetes. No entanto, esse exame ainda não foi amplamente incorporado como exame de rotina diagnóstico e de acompanhamento na atenção primária brasileira. O objetivo deste estudo foi o de investigar a associação entre a alteração da HbA_{1c} e da glicemia e fatores de risco cardiovascular em adultos assistidos pelo Programa Médico de Família de Niterói, sem diagnóstico prévio de diabetes. Trata-se de estudo transversal, onde foram reunidas informações de participantes do Estudo CAMELIA, colhidas entre os meses de julho de 2006 a dezembro de 2007. Avaliou-se frente aos resultados que o perfil de risco cardiovascular foi mais acentuado em indivíduos com alterações simultâneas da glicemia e da HbA_{1c} . A alteração isolada da glicemia indicou ser condição de maior risco que a alteração isolada da HbA_{1c} . Indivíduos com $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ eram em sua maioria mulheres de pele negra e apresentavam maiores níveis de LDL e creatinina sérica. Os resultados apontam para necessidade de se estudar se alteração da

hemoglobina glicada isolada tem repercussões renais e a partir de que nível e se, na população brasileira os níveis de hemoglobina são maiores entre os indivíduos de pele negra, e se há alguma repercussão clínica desse achado. Do ponto da saúde pública, fica a questão da importância de se considerar a medida da HbA_{1c}.

Palavras chave: Hemoglobina glicada, glicemia de jejum, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, atenção primária, Programa Médico de Família de Niterói

ABSTRACT

Individuals with glycated hemoglobin (HbA_{1c}) \geq 6.5% and normal levels of blood glucose are at increased risk of complications related to diabetes. This evidence led to the American Diabetes Association (ADA) to recommend HbA_{1c} \geq 6.5% as a criterion for the diagnosis of diabetes. However, this test has not been widely incorporated as a routine examination in primary care in Brazil. The objective of this study is to investigate the association between changes in HbA_{1c} and blood glucose and cardiovascular risk factors in adults assisted by the Family Doctor Program of Niterói, with no previous medical diagnosis of diabetes. A cross sectional study, with information of CAMELIA Study's participants. Data was collected from July 2006 to December 2007. Our findings demonstrate that cardiovascular risk profile was more pronounced in individuals with concurrent changes in blood glucose and HbA_{1c}. The cardiovascular risk of individuals with high levels of glycemia and normal HbA_{1c} was greater than the risk of individuals with HbA_{1c} \geq 6.5% alone. Individuals with HbA_{1c} \geq 6.5%, mostly women and black skin persons, had higher LDL and creatinine levels. The results point to the need to consider further changes if glycated hemoglobin alone has renal effects and from that level and, in the Brazilian population hemoglobin levels are higher among individuals with

black skin, and if there are any clinical consequences this finding. From the point of public health, is the question of the importance of considering the measurement of HbA1c.

Key Words: Hemoglobin A, Glycated, fasting glucose, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, primary care, Family Doctor Program of Niterói

INTRODUÇÃO

O diabetes é reconhecidamente um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares e renais. Seu diagnóstico é estabelecido a partir da identificação da presença de hiperglicemia e mais recentemente, pelo aumento da hemoglobina glicada (HbA1c)¹. A elevação do nível da HbA1c, em indivíduos com níveis normais de glicemia, tem sido identificada como fator de risco para desenvolvimento de diabetes^{2,3,4}, retinopatia⁴, insuficiência renal⁵, doenças cardiovasculares^{6,7} e para mortalidade geral.⁷ A American Diabetes Association (ADA)¹, baseada nesse corpo de evidências, recomenda que indivíduos com HbA_{1c} a partir de 6,5% sejam diagnosticados como diabéticos (DM2).

Dentre os questionamentos para a adoção da HbA1c no diagnóstico do diabetes encontram-se patologias que cursam com alteração da vida média da hemácia (e consequentemente da hemoglobina), tais como ocorre nas anemias, que interferem nos níveis de HbA1c, além de questões relativas a metodologia analítica empregada e de padronização dos métodos. No Brasil há poucos artigos que caracterizem indivíduos sem diagnóstico de diabetes, com alteração nos níveis de HbA1c e ou de glicemia de jejum, quanto a presença de demais fatores de risco cardiovasculares.

O presente estudo tem o objetivo de investigar a associação entre níveis aumentados de HbA1c, ou níveis aumentados de glicemia de jejum com fatores de risco cardiovasculares

em adultos, sem diagnóstico prévio de diabetes, assistidos regularmente pelo Programa Médico de Família (PMF) de Niterói.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, com informações de participantes do Estudo CAMELIA (Cardio-metabólico-renal familiar), desenvolvido por professores Universidade Federal Fluminense e por profissionais da Fundação Municipal de Saúde de Niterói, cujo objetivo principal foi investigar a existência de agregação familiar de componentes da síndrome metabólica e associação desses componentes com fatores sócio demográficos, hábitos de vida e marcadores inflamatórios. O método do estudo foi descrito em maiores detalhes em outros estudos anteriormente⁸.

Resumidamente, de julho de 2006 a dezembro de 2007, foram visitadas treze unidades de saúde do PMF, selecionados por conveniência, buscando-se incluir todas as regiões político-administrativas do município. Os critérios de inclusão dos indivíduos foram ser hipertenso, diabético, diabético hipertenso ou não diabético e não hipertenso, e estarem cadastrados nas unidades do PMF, com cônjuge e pelo menos um filho natural do casal com idade compreendida entre 12 e 30 anos incompletos, assim como terem concordado em participar da pesquisa. Foram excluídas gestantes, portadores de doenças imunológicas, ou indivíduos que estivessem em uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados dos exames bioquímicos (corticóides e citostáticos).

Os participantes responderam a questionário padronizado, contendo questões relacionadas a características demográficas, socioeconômicas, existência de comorbidades e estilo de vida. Também foi realizada consulta médica, mensuração da pressão arterial, coleta de sangue e urina e avaliação antropométrica e nutricional.

As dosagens bioquímicas foram feitas no Laboratório da Unidade Básica de Saúde João Vizella da Fundação Municipal de Saúde de Niterói e no Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP). A HbA1c foi dosada por imunoturbidimetria no equipamento Labmax 240 da Labtest. O método apresentou um coeficiente de correlação de 0,989 com o método de referência do NGSP, o HPLC.⁹ Todas as análises foram realizadas no mesmo dia de coleta. Amostras de urina e alíquotas de soro foram armazenadas em freezer a -80° C, no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP). Os exames glicose sérica, insulina sérica, colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL-c) e triglicerídeos (TG) foram realizados no equipamento Selectra da marca Wiener®.

O presente estudo incluiu dados de participantes de ambos os gêneros, com 20 anos ou mais. Os indivíduos que reportaram ter tido diagnóstico prévio de diabetes foram classificados como diabéticos e excluídos das análises. Os demais foram classificados em quatro grupos: (1) glicemia de jejum < 126 mg/dL e HbA1c < 6,5%; (2) glicemia de jejum <126 mg/dL e HbA1c ≥ 6,5%; (3) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e HbA1c < 6,5%; e (4) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e HbA1c ≥ 6,5% .¹⁰

Foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) e mensurada a circunferência de cintura. Foram classificados como hipertensos os indivíduos que relataram ter tido diagnóstico prévio de hipertensão ou que apresentaram pressão arterial sistólica (PAS) ≥140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg.¹¹ A presença de diabetes familiar foi definida pela presença de diabetes em pai, mãe, irmãos ou filhos (auto-declaradas).

Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 17.0. As características dos indivíduos, segundo os níveis de HbA1c e glicemia de jejum foram apresentadas nos 4 grupos. Foram testadas as diferenças entre os grupos 1 (nenhuma alteração) e grupo 2 (alteração somente da HbA1c) e as diferenças entre os grupos 2 (alteração somente da HbA1c) e 3 (alteração somente da glicemia de jejum). As diferenças de

proporções foram testadas com o teste do qui quadrado e as diferenças de médias pela ANOVA com teste pos hoc de Bonferroni. Quando necessário as variáveis foram transformadas pelo logaritmo neperiano (ln) para aproximação da distribuição normal. Foram calculadas razões de chances ajustadas da presença de diabetes ($HbA1c \geq 6,5\%$ com glicemia de jejum <126 mg/dL) versus ausência de diabetes ($HbA1c < 6,5\%$ com glicemia de jejum <126 mg/dL) e razões de chances ajustadas da presença de diabetes pelo critério da $HbA1c$ ($HbA1c \geq 6,5\%$ com glicemia de jejum <126 mg/dL) versus presença de diabetes pelo critério da glicemia de jejum ($HbA1c < 6,5\%$ com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL). O ajuste foi realizado utilizando-se a regressão de logística, através do modelo de Equações de Estimção Generalizadas (GEE), adequado para observações não independentes, uma vez que a unidade de inclusão no estudo original foram famílias. Nesse modelo foram incluídas as variáveis com valor $p < 0,10$. Adotou-se o método *enter* em que todas as exposições selecionadas entram no modelo de uma só vez. O nível de significância adotado para a análise múltipla foi $< 0,05$.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense/ Hospital Universitário Antônio Pedro e todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Foram examinados 620 indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes. Somente 4,3% apresentaram glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (1,8% com $HbA1c < 6,5$ e 2,1% $HbA1c \geq 6,5$), mas 23,5% apresentaram $HbA1c \geq 6,5$ (2,2% com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e 2,1% com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (Tabela 1).

Os grupos (1) e (2), sem alteração da glicemia, versus os grupos (3) e (4), com alteração da glicemia, apresentaram claras diferenças: nos grupos (3) e (4) houve maior frequência de homens, de indivíduos que cursaram até a 4ª série, de indivíduos mais velhos e de hipertensos. A média da circunferência de cintura, de ácido úrico, de triglicerídeos, da creatinina sérica e aumentaram linearmente, do grupo (1) ao grupo (4). Contudo, destaca-se que nos quatro grupos a média da creatinina sérica foi inferior a 1 mg/dL, indicando ausência de doença renal nessa população. Embora essas diferenças não tenham sido testadas, observa-se um gradiente de risco cardiovascular que aumenta do grupo 1 ao 4. Na comparação das categorias 1 e 2 observou-se diferenças com valor $p < 0,10$: no grupo 2 houve maior prevalência de mulheres, de indivíduos com pele preta, de diabetes familiar, de hipertensos, maiores níveis de LDL-c, de colesterol total, hemoglobina, creatinina sérica e insulina. As variáveis em que se observaram diferenças entre os grupos 2 e 3 que alcançaram significância estatística $p < 0,10$ foram sexo, idade e hipertensão. Ressalta-se que essa análise foi prejudicada pelo pequeno número de indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes, mas com glicemia de jejum alterada e a análise múltipla não foi realizada.

De 67 a 69% dos indivíduos dos grupos (1), (2) e (3) e 53% do grupo (4) afirmaram terem procurado um serviço de saúde nos últimos três meses.

A prevalência de obesidade ($IMC \geq 30$) foi de 22,2%; de circunferência da cintura de risco (mulheres ≥ 88 cm e homens ≥ 102 cm) alcançou 38,2% e a prevalência LDL-c em nível de risco (≥ 130 mg/dL) atingiu 32,0% (dados não tabelados).

Observou-se maior chance de alteração da HbA1c, ajustada para possíveis variáveis de confundimento (valor $p < 0,01$), para indivíduos com pele preta, com maiores níveis de colesterol total, creatinina sérica e insulina.

DISCUSSÃO

No presente estudo observou-se que, em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes, o percentual de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL foi baixo (4,5%). No entanto, 21% tinham HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, com glicemia < 126 mg/dL relação inversa a observada em outras populações^{10,11}. Tal diferença pode ser explicada pela frequência com que os participantes procuram os serviços de saúde (mais de 60% nos últimos três meses), facilitando a identificação precoce das alterações da glicemia.

No estudo aqui apresentado observou-se gradiente no perfil de risco cardiovascular (circunferência da cintura, triglicerídeos, hipertensão, creatinina sérica e insulina), do menor risco para indivíduos que não apresentavam alterações nas avaliações da glicemia e da HbA_{1c}, aumentando gradualmente para aqueles com HbA_{1c} alterada, glicemia alterada e com ambos os parâmetros alterados. Os achados na literatura a esse respeito são conflitantes. Estudos com adultos europeus^{11,12} mostraram que aqueles com HbA_{1c} alterada, exclusivamente, apresentaram um perfil de menor risco. Já um estudo com os participantes adultos não diabéticos de uma grande coorte americana (ARIC Study) o risco cardiovascular e de morte por qualquer causa apresentou maior associação com a HbA_{1c} quando comparada com a glicemia de jejum². Alguns limites a essas conclusões são a falsa elevação dos níveis da HbA_{1c} em pacientes com anemia ferropriva, com doença renal, história de abuso de álcool e interferência de variantes da hemoglobina. O aumento da ureia sérica também é citado na literatura como fator que pode superestimar os valores da HbA_{1c}.¹³ Na análise aqui apresentada houve o cuidado de se considerar variáveis que poderiam explicar o aumento da HbA_{1c}, examinando a associação com abuso de álcool e ureia os quais não mostraram associação estatisticamente significativa com a alteração da HbA_{1c}. A hemoglobina e a creatinina sérica (variável proxy de doença renal) foram incorporadas no modelo múltiplo.

Na análise múltipla, comparando indivíduos não diabéticos do grupo 1 (glicemia <126mg/dL e HbA1c <6,5%) versus grupo 2 (glicemia <126mg/dL e HbA1c ≥6,5%), a cor da pele (> risco em indivíduos de pele preta), níveis mais altos de colesterol total, creatinina sérica e insulina apresentaram maior risco de alteração. A média de creatinina sérica nos quatro grupos analisados ficou abaixo dos níveis característicos de lesão renal. Os níveis de creatinina sérica refletem a quantidade de massa muscular e ingestão de proteína, e não se constituem em um bom indicador de lesão renal quando abaixo de níveis críticos.^{14,15,16} No entanto, a associação observada foi forte e estatisticamente significativa, apontando para necessidade de investigações futuras (OR=7,06 IC 95% 2,42-20,61). A associação entre alteração da HbA1c e a incidência de lesão renal foi observada em duas análises de uma coorte America (MESA), entre diabéticos e não diabéticos.^{5,17}

Níveis mais elevados de HbA1c em afrodescendentes é um achado descrito não só em estudos americanos, como os realizados em outras populações de outras localidades, independentemente do nível de glicemia.^{18,19} Uma questão que permanece sem resposta é se essa elevação encontrada está associada a um pior prognóstico, ou não. Em nosso estudo, observou-se maiores chances de alteração da HbA1c em negros, seguidos dos mulatos, embora a população não branca ter correspondido a 2/3 dos indivíduos estudados.

A associação positiva do aumento do colesterol e da insulina a HbA1c alterada em não diabéticos também tem sido observada em diferentes estudos^{5,20}, como encontrado no presente estudo.

O presente estudo tem limites. Por tratar-se de um estudo transversal onde, todas as variáveis foram mensuradas simultaneamente, não foi possível estabelecer relações de causa e efeito. Por ser uma população acompanhada regularmente, com acesso garantido aos serviços de saúde na atenção primária, o número de indivíduos com alterações glicêmicas sem diagnóstico prévio de diabetes foi pequeno, diminuindo o poder de análise na comparação

entre os quatro grupos estudados. Entretanto, como o estudo buscou avaliar indivíduos sem diagnóstico de diabetes, e a HbA_{1c} não faz parte da rotina regular do serviço, pressupomos que o grande número de perdas não alterou as associações estudadas. Segundo nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo com população brasileira, explorando o perfil de indivíduos com HbA_{1c} alterada, que é reconhecido hoje como um grupo de maior risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2.

CONCLUSÕES

O perfil de risco cardiovascular foi mais acentuado em indivíduos com alterações simultâneas da glicemia e da hemoglobina glicada. A alteração isolada de glicemia indicou ser condição de maior risco que a alteração isolada da HbA_{1c}. Indivíduos com níveis de HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, eram em sua maioria mulheres e indivíduos de pele preta, tinham maiores níveis de LDL-c, insulina e creatinina sérica, caracterizando um perfil de risco cardiovascular.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012 Set; 33 Suppl 1:S11-61.
2. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4; 362(9):800-11.
3. Bonora E, Kiechl S, Mayr A, Zoppini G, Targher G, Bonadonna RC, Willeit J. High-normal HbA_{1c} is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):1038-40
4. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, Wong TY. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009 Jul;52(7):1279-89
5. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(1): 298-305.
6. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leão AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia*. 2011 Jun;54 (6):1327-34.
7. Skriver MV, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. HbA1c as predictor of all-cause mortality in individuals at high risk of diabetes with normal glucose tolerance, identified by screening: a follow-up study of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION), Denmark. *Diabetologia*. 2010 Nov; 53(11):2328-33.

8. de Souza B da S, Garcia Rosa ML, Lugon JR, Yokoo EM, Mesquita ET, Rodrigues, da Silva Ramos C, Cagy M. Dietary habits and inadequate control of blood pressure in hypertensive adults assisted by a Brazilian Family Doctor Program. *Public Health Nutr.* 2011 Dec; 14 (12): 2176-84.
9. Pimazoni Netto A, Andriolo A, Fraige Filho F, 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.* vol.45 no.1 Rio de Janeiro, 2009.
10. Kramer CK, Araneta MR. Comment on: Boronat et al. Differences in cardiovascular risk profile of diabetic subjects discordantly classified by diagnostic criteria based on glycated hemoglobin and oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2010;33:2671-2673. *Diabetes Care* 2011; 34(5): e59.
11. Borg R, Vistisen D, Witte DR, Borch-Johnsen K. Comparing risk profiles of individuals diagnosed with diabetes by OGTT and HbA_{1c} The Danish Inter99 study. *Diabet Med* 2010; 27(8): 906-10.
12. Boronat M, Saavedra P, López-Ríos L, Riaño M, Wägner AM, Nóvoa FJ. Differences in cardiovascular risk profile of diabetic subjects discordantly classified by diagnostic criteria based on glycated hemoglobin and oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2010; 33 (12):2671-3.
13. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J.* 2010; 51 (8): 616-22.
14. Ingwall JS. Creatine and the control of muscle-specific protein synthesis in cardiac and skeletal muscle. *Circ Res* 1976; 38(1):115-23.
15. Jacobsen FK, Christensen CK & Mogensen CE. et al. Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *Br Med J* 1979; 1: 1049-50.

16. Butani L, Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Dietary protein intake significantly affects the serum creatinine concentration. *Kidney Int* 2002; 61(5):1907.
17. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Int Med* 2008; 168: 2440–7.
18. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2453-7.
19. Hare MJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Söderberg S, Joonas N, Pavvaday V, Larhubarbe J, Tuomilehto J, Kowlessur S, Alberti KG, Shaw JE. Glucose-Independent Ethnic Differences in HbA1c in People Without Known Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (6):1534-40.
20. Silbernagel G, Grammer TB, Winkelmann BR, Boehm BO, März W. Glycated hemoglobin predicts all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in people without a history of diabetes undergoing coronary angiography. *Diabetes Care* 2011; 34(6):1355-61.

Tabela 1. Distribuição segundo aos critérios diagnósticos de diabetes de indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes

Critérios diagnósticos de diabetes	No (%)
GJ* < 126 mg/dl e HbA _{1c} < 6,5	460 (74,3)
GJ < 126 mg/dl e HbA _{1c} ≥ 6,5	132 (21,3)
GJ ≥ 126 mg/dl e HbA _{1c} < 6,5	13 (2,1)
GJ ≥ 126 mg/dl e HbA _{1c} ≥ 6,5	15 (2,4)

GJ – Glicemia de jejum

Tabela 2 – Características de adultos sem diagnóstico prévio de diabetes, segundo níveis de GJ e Hb1Ac.

	1. Glicemia (-) e HbA _{1c} (-)	2. Glicemia (-) e HbA _{1c} (+)	3. Glicemia (+) e HbA _{1c} (-)	4. Glicemia(+) e HbA _{1c} (+)
Sexo ^{▲ § ¶}				
Mulher	248 (53,9)	83 (62,9)	5 (38,5)	5 (33,3)
Homem	212 (46,1)	49 (37,1)	8 (61,5)	10 (66,7)
Cor da pele ^{▲ §}				
Preto	107 (23,6)	45 (34,4)	3 (23,1)	5 (33,3)
Pardo	202 (44,5)	50 (38,2)	5 (38,5)	5 (33,3)
Branco	145 (31,9)	36 (27,5)	5 (38,5)	5 (33,3)
Escolaridade [▲]				
até 4a série	164 (35,6)	40 (30,5)	6 (46,2)	8 (53,8)
5a a 8a serie	143 (31,1)	38 (29,0)	4 (30,8)	3 (20,0)
≥2o grau incompleto	153 (33,3)	53 (40,5)	3 (23,1)	4 (26,7)
Renda per capita [▲]				
≤ R\$200,00	195 (43,1)	65 (49,2)	6 (46,2)	6 (40,0)
>R\$200,00 e <R\$400,00	176 (38,9)	43 (32,6)	3 (23,1)	3 (20,0)
≥ R\$400,00	81 (17,9)	24 (18,2)	4 (30,8)	6 (40,0)
Atividade física [▲]				
≥150 minutos semanais	123 (32,5)	32 (31,1)	3 (33,3)	5 (38,5)
<150 minutos semanais	256 (67,5)	71 (68,9)	6 (66,7)	8 (61,5)
Tabagismo [▲]				
Fumo atual	95 (20,9)	29 (22,1)	6 (46,2)	1 (6,7)
Nunca fumou	359 (79,1)	102(77,9)	7 (53,8)	14 (93,3)
Consumo de álcool [▲]				
baixo risco	267 (72,6)	73 (72,3)	5 (55,6)	10 (83,3)
medio risco	58 (15,8)	10 (9,9)	2 (22,2)	1 (8,3)
alto risco	43 (11,7)	18 (17,8)	2 (22,2)	1 (8,3)
Hipertensão ^{▲ ¶}				
Não	280 (61)	78 (60,5)	4 (30,8)	5 (33,3)
Sim	179 (39)	51 (39,5)	9 (69,2)	10(66,7)
Procurou serviço de saúde [▲]				

Não	149 (32,7)	42 (32,2)	4 (30,8)	7 (46,7)
Sim	307 (67,3)	88 (67,7)	9 (69,20)	8 (53,3)
Familiar com diabetes ^{▲§}				
Não	317 (68,9)	77 (58,3)	6 (46,2)	10 (66,7)
Sim	143 (31,1)	55 (41,7)	7 (53,8)	5 (33,3)
Idade ^{▼¶}	40,93±12,60	40,77±12,48	51,92±11,04	47,00±11,01
IMC (Kg/m ²) ^{▼§}	26,52±5,20	27,96±6,15	27,15±5,68	29,66±4,56
Circunferência de cintura(cm) [▼]	84,83±11,86	86,54±13,12	88,93±10,77	95,71±6,61
Uréia (mg/dL) [▼]	28,43±7,98	28,94±10,42	32,54±9,51	28,80±10,32
Ácido úrico (mg/dL) [▼]	4,51±1,38	4,69±1,82	4,72±1,38	5,51±1,53
Triglicerídeos (mg/dL) [▼]	107,08±75,02	113,91±72,24	119,64±54,19	174,59±143,77
CT (mg/dL) ^{▼§}	184,94±38,93	201,36±46,77	206,57±49,73	206,33±35,41
HDL-C (mg/dL) [▼]	50,12±13,21	52,02±11,76	58,36±27,12	47,98±9,49
LDL-C (mg/dL) ^{▼§}	113,92±33,56	126,26±38,95	124,31±36,32	126,65±26,40
Hemoglobina (g/dL) ^{▼§}	13,76±1,50	13,25±1,86	13,66±1,42	13,80±1,55
Creatinina (mg/dL) ^{▼§}	0,848 ±0,20	0,909±0,27	0,931±0,23	0,993±0,14
Ln♦ insulina (pg/mL) ^{▼§}	5,27±0,91	5,62±0,92	5,75±0,90	5,36±0,92

▲ Dados apresentados como N (%) e as diferenças testadas com o teste do quiquadrado de Pearson

▼ Dados apresentados como média± desvio padrão e as diferenças de medias testadas com o teste de ANOVA com t teste *pos hoc* de Bonferroni

valor p da diferença entre categoria 1 e 2 <0,10

♦ LN logaritmo natural

§ Diferenças entre os grupos 1 e 2 com significância estatística <0,10.

¶ Diferenças entre os grupos 2 e 3 com significância estatística <0,10.

Tabela 3 – Razões de chance de prevalência ajustadas (ORa) [§] de alteração de HbA_{1c} em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes e GJ<126mg/dL

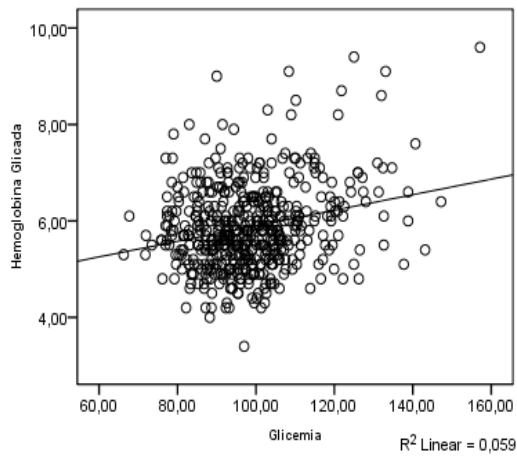
Variáveis	ORa (95%)
Sexo	
Mulher	1,78 (0,98-3,26)
Homem	1
Cor da pele	
Preto	2,61 (1,33-5,11)*
Pardo	1,16 (0,66-2,06)
Branco	1
Familiar com diabetes	
Sim	1,52 (0,96-2,40)
Não	1
Hipertensão	
Sim	0,76 (0,42-1,38)
Não	1
IMC	1,02 (0,97-1,07)
Hemoglobina (g/dL)	0,85 (0,70-1,05)
Colesterol Total (mg/dL)	1,01 (1,00-1,01)*
Creatinina (mg/dL)	7,06 (2,42-20,61)*
Ln insulina (pg/mmol)	1,47 (1,10-1,96)♦*

[§] Modelo Logístico ajustado por Equação de Estimação Generalizada

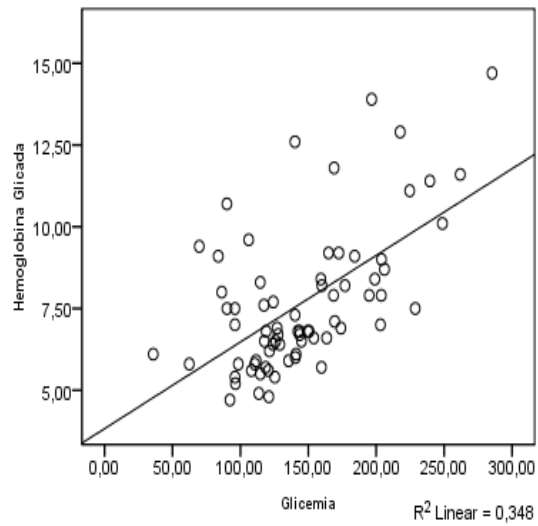
*Valor p<0.01

♦ Ln logaritmo natural

Racial



A



R=0,576

R=0,242

B

Figura 1- Gráfico de dispersão e coeficiente de determinação (R^2) entre níveis de glicemia e hemoglobina glicada para indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes (A) e com diagnóstico prévio de diabetes (B).

3.2 Artigo científico 2 – Differences in HbA_{1c}: A Cross-sectional Analysis of Brazilian Public Primary Care population

Primary Care Diabetes. 2013 Jul;7(2):135-41. doi: 10.1016/j.pcd.2013.01.007. Epub 2013 Feb 26.

Authors:

1. de Miranda, VA MD MSc. veronicaalcoforado@hotmail.com
 2. Araújo DV MD PhD denizarvianna@gmail.com
 3. Garcia Rosa, ML MD PhD. [mluizagr@gmail.com](mailto:m Luizagr@gmail.com)
 4. Kang, HC. hyekang@vm.uff.br
 5. Lugon JR MD PhD rubensacfilho@gmail.com
-
- a. Universidade Federal do Rio de Janeiro Department of Medical Clinics. Rua Aloísio da Silva Gomes 50, Granja dos Cavaleiros, Macaé, RJ. CEP: 27930 – 560.
 - b. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Department of Medical Clinics. Boul 28 Setembro, 77 - Vila Isabel RJ - RJ Brazil. CEP: 20551-030
 - c. Universidade Federal Fluminense, Department of Epidemiology and Bioestatics. Rua Marques do Parana 303, 3º andar do prédio anexo, Niteroi, RJ, Brazil. CEP: 24030-21.
 - d. Universidade Federal Fluminense Department of Pathology. Rua Marques do Parana 303, 4º andar, Niteroi, RJ, Brazil. CEP: 24030-21.
 - e. Universidade Federal Fluminense Department of Internal Medicine. Rua Marques do Parana 303, 6º andar, Niteroi, RJ, Brazil. CEP: 24030-21.

ABSTRACT

The study aims to investigate if the prevalence of altered Glycated Hemoglobin (HbA_{1c}) varies with skin color and if there is a familial aggregation of either skin color and HbA_{1c}.

The study used the CAMELIA study (Cardio-Metabolic-Renal familiar) population, conducted between June 2006 and December 2007 (cross sectional). Families were recruited from 13 Family Doctor Program Unities of Niteroi, Brazil, a highly miscegenated population. The visits included questionnaire, medical consultation, anthropometric and nutritional assessment. Blood pressure, blood/urine samples were collected. The dosage of HbA_{1c} was performed by immunoturbidimetry in Labmax 240 equipment.

We compare data of 155 (26.9%) Blacks, versus 250 (43.4%) Mulattos or 171 (29.7%) whites. The groups did not differ significantly with regard to most measures. Blacks had the lowest levels of income/education, higher frequency of diabetes and hypertension ($p > 0.10$) as higher levels of HbA_{1c} ($p < 0.05$) that persisted after adjusting for possible confounders.

Among Blacks, the correlations of HbA_{1c} were higher than among Whites/Mulattos, reaching 86% versus 50% of correlation between siblings, respectively.

Those results indicate Brazilian Blacks patients must have more attention, focusing on diabetes preventive care. Longitudinal studies are needed to address the question if the altered level of HbA_{1c} has a real clinical impact.

INTRODUCTION

Glycated Hemoglobin (HbA_{1c}) is a modification of hemoglobin A by covalent attachment of glucose. The HbA_{1c} is formed through a slow and non-enzymatic process, directly related to plasma glucose concentration^{1,2,3}. HbA_{1c} is recognized as a useful tool for estimating blood glucose regulation, reflecting glucose levels in the preceding months. Recently, the HbA_{1c} has been included as a criterion for diabetes diagnosis, according to the American Diabetes Association (ADA).⁴

Several studies have found that HbA_{1c} can, independently of glycemia, vary with race/ethnicity, age, gender, pregnancy and genetics.^{3,5,6,7} Blacks show higher levels of HbA_{1c} in studies with different populations.⁸ The heritability of type 2 Diabetes is high (estimated to be > 50%), as indicate the high rates of concordance in monozygotic twins and the increased risk of persons with diabetic relatives in first-degree⁹. The HbA_{1c} showed heritability of 47% to 59%.¹⁰

Ethnic minorities in the U.S. are disproportionately affected by most diabetes-related complications, including diabetic retinopathy, lower-extremity amputation, and end-stage renal disease¹¹, which were not observed in a Brazilian study¹² There is a lack of published articles involving HbA_{1c} on Brazilian population, especially with race-related differences. Brazilians are considered to be one of the most mixed-race population in the world as a result of five hundred years of interethnic crosses between Amerindians, Europeans and Africans.¹³

This study was conducted under the Family Doctor Program (FDP) of Niteroi, Rio de Janeiro, Brazil. It is a primary care program of the public health system, responsible for assist low-income families that live in poor areas (approximately 25% of the municipality population).¹⁴

The present study aims to investigate if in Brazilian population there are skin color (racial/ ethnic) differences on the prevalence of altered HbA1c and if there is the familial aggregation of HbA1c varies between skin colour groups.

METHODS

This study conducted with The CAMELIA study (Cardio-Metabolic-Renal familiar) population, conducted between June 2006 and December 2007 (cross sectional), where a total of 1098 subjects were recruited from 13 FDP units selected by convenience to cover all administrative areas of Niteroi city. To be accepted, the proband and his/ her partner had to agree to participate on the study, and also to have one or more children with 12 to 30 years old, who also would be enrolled. Four groups of probands were recruited: (1) hypertensive patients without diabetes; (2) diabetic patients with hypertension; (3) diabetic patients without hypertension; and (4) patients without either hypertension or diabetes. Probands were selected at random from the subjects who met the inclusion criteria. Pregnant women and those with immunodeficiency or on immunosuppressive agents (steroids and/or cytostatic drugs) were excluded. After a pilot project, trained researchers visited the FDP facility in each selected community. The participants answered a questionnaire that contained items related to comorbidities, demographic, socio-economic and lifestyle factors. Medical staff collected personal and family medical history. Blood pressure was measured, and blood and urine samples were collected. Nutritionists assessed anthropometric and nutritional status. Weight was measured with a digital balance scale (S/A, Model PL18, Brazil) with a weight limit of 150 kg and an accuracy of 0.1 kg, and height was measured with a digital stadiometer (Kirchnner Wilhelm Medizintechnik, Germany) with an accuracy of 1.0 cm. Blood pressure was measured using an electronic sphygmomanometer (Hem-711AC, Omron Co., Japan).

Three measurements were taken, and the mean of the second and third measurement was considered. When the difference between two measurements was greater than 5 mmHg, an additional measurement was taken to replace one of the measurements. Biochemical analyses were accomplished using a chemistry analyzer (Selectra, Vital Scientific NE, Netherlands).

This study selected among Camelia Study participants all subjects with measurement of fasting blood glucose and glycated hemoglobin and evaluation of skin color (935). The 163 losses occurred due technical problems resulted in the laboratory that performed the analyzes (153) or due to incomplete questionnaires (10). The Geography and Statistics Brazilian Institute's official classification (IBGE)¹⁵ for race/skin color in Brazil composed by five categories: White [Branco], Mulatto [Pardo], Black [Preto] Yellow and Indigenous, was adopted (no Yellow or Indigenous were sampled in the Camelia Study). Per-capita monthly income was classified into three categories: US\$100.00, between US\$100- 200.00 and >US\$200,00. The minimum wage per month in Rio de Janeiro State in 2006-2007 was approximately US\$200.00. Education was classified into three strata: 'Low' (never studied or studied until fourth grade), intermediate (studied beyond the fourth grade until tenth grade) and 'studied beyond tenth grade'. Participants completed a questionnaire on leisure-time physical activity, which contained questions about physical activities performed in the last 15 days, details of the activities, the number of times practiced per week, and the time spent at each activity¹⁶. Those who reported <150 min of physical activity during leisure time¹⁷ were considered sedentary. Participants were classified as non-smokers, ex-smokers or current smokers. The alcohol consumption was classified as low risk, when less than 14 units of alcohol per week for women and less than 21 units of alcohol per week for men; moderate risk, when 15 to 35 unities of alcohol per week for women and 22 to 50 units of alcohol per week for men; and, high risk, when more than 35 units of alcohol per week for women and more than 50 units of alcohol per week for men¹⁸. Body mass index (BMI) was calculated as

a ratio of body weight (in Kg) and squared height (in meters). Studied biochemical variables included: HbA_{1c}, total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-c), HDL-cholesterol (HDL-c), triglycerides (TG) uric acid, glycemia and insulin. These metabolic parameters were analyzed as continuous variables. People with previous medical diagnosis or who presented systolic blood pressure > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure > 90 mmHg were classified as having hypertension¹⁹ and those people who reported a previous medical diagnosis or presented HbA_{1c} > 6.5% and/or fasting plasma glucose > 126 mg/dL, as defined by the American Diabetes Association.⁴

The biochemical measurements were made at the Laboratory of João Vizela Basic Health Unit of the Municipal Health Foundation of Niteroi and at the Antonio Pedro University Hospital (HUAP). The dosage of HbA_{1c} was performed by immunoturbidimetry in Labmax 240 equipment. Samples of urine and samples serum were stored in a freezer at -80 degrees Celsius, in the Blood Bank service of HUAP. Serum glucose, total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) were performed on the equipment Selectra Wiener ® brand using commercial kits. The measurement of insulin was performed with Human serum adipokine panel B Milliplex® map kit from Millipore. The data was acquired with Luminex ® equipment and analyzed with xMAP® program.

The hematologic parameters were attained with STKS Coulter Counter and Sysmex. KX 21 N. Alkaline hemoglobin electrophoresis was performed with Byosystems electrophoresis system on cellulose acetate. Hemoglobin A ($\alpha_2\beta_2$) were considered not normal if < 95% in electrophoresis, lower than 13,0 g/dL (man) or 12,0 g/dL (women) and if RDW were higher than 15. We consider these criteria enough to exclude the majority of hemoglobin abnormalities.

The statistical package SPSS version 17.0 was used for data analysis. The differences in proportions between skin colour groups were tested using the qui-square test, for

continuous variables the Mann Whitney and Kruskal-Wallis non parametric tests and Spearman's rank order correlation. We used multivariable linear regression models to assess the independent association of natural logarithm of HbA_{1c} as dependent variable using the generalized estimating equations (GEE) model, suitable for non-independent observations, since the included unit in the original study were families.

Correlations in skin color, HbA_{1c} and fasting glucose among pairs of relatives were estimated with Correlation FCOR program which analyzes family pairs ("father and son", "mother and son", "father and daughter", "mother and daughter", "brother and brother", "sister and brother", "sister and sister", "parent and offspring", "siblings" and "father and mother").²⁰ These familial correlations were calculated for both overall and by Black or Mulatto/White skin color. FCOR considers all of the families included, even the incomplete ones.

RESULTS

We analyzed 935 people: 241 (25.5%) Blacks, 422 (44.7%) Mulattos, 272 (28.8%) whites. Blacks had the lowest levels of education and income. The 3 groups were comparable with regard to obesity and high-risk waist circumference, diabetes and hypertension. The biochemical analysis revealed that the Black group had higher levels HDL- c (protection), lower levels of triglycerides and fasting insulin, and higher levels of HbA_{1c}. The hematologic results showed Blacks with a higher hemoglobin and red blood cell distribution width (RDW). The median of Hemoglobin A and hemoglobin S were similar between groups. (table 4).

The median of HbA_{1c} were higher for women, smokers, individuals with previous diagnosis of hypertension and diabetes (table 5). The Spearman's correlation between HbA_{1c} and continuous variables were positive for age, BMI and WC, TC LDL-c, HDL-c, triglycerides, fasting glucose and fasting insulin. All p-values are <0.1.

The variables associated with skin colour or HbA_{1c} with a p value < 0.1 were included in the GEE multiple linear regression with the natural logarithm of HbA_{1c} as dependent variable. The results can be seen in table 4. The skin colour differences in A_{1c} persisted after adjusting for possible confounding variables.

The familial correlation of skin color were high between parent/offspring and siblings (>50%). Among Blacks, the correlations of HbA_{1c} were higher than among White/Mulatto group, reaching 86% versus 50% of correlation between siblings, respectively. The correlations of fasting glucose were lower among the two groups, mainly among Blacks.

DISCUSSION

Brazilian black adults presented higher levels of HbA_{1c} in comparison with Whites, even after adjustment for possible confounding variables. This finding is consistent with previous observations in North-American populations from several studies published in the last 20 years, particularly among patient with diabetes¹¹, and also in patients without diabetes²¹, or with impaired glucose tolerance²². The racial/ ethnical differences on HbA_{1c} are also present in children and teenagers⁶.

Kirk²³ suggested that race-related difference could be due to a worse glycemic control among ethnic minorities (Blacks and Hispanics), which cannot be applied for our population who has free access to medical facilities, and fasting glycemia was not different between groups.

Some conditions are known to alter HbA_{1c} levels. Any condition that decreases mean erythrocyte span, such as hemolytic anemia or recovery from acute blood loss, will lower HbA_{1c} test results. Hemoglobinopathies and thalassemia syndromes may also influence HbA_{1c} level, like HbS trait²⁴. In the present study we observed that differences of

hemoglobin and hemoglobinopathies between skin color groups were not statistically significant. RDW, marker of anemias, which difference was significant was included in the multiple model. In our survey all morbidities were recorded and no participant self-related recent acute blood loss.

Twin studies have been suggested HbA_{1c} as having an important genetic influence²⁵.²⁶ Our analysis of familial aggregation has indicated a moderate correlation (higher than 50%) between skin color and parent/offspring, and siblings pairing (table 8), but this correlation was much lower between skin color and mother/father pairing, indicating a gene transmission. In spite of several studies considering Brazilian population as highly miscegenate, our data indicate a moderate degree of *mating* as seen the 30% of correlation between skin color and mother/father pairing (table 8). The correlation of HbA_{1c} was unexpectedly higher among Brazilian Blacks, especially among siblings (84%). The explanation of this elevated correlation is not attributed to glycemia variance, as seen a 15% of correlation among siblings (table 8). In contrast, Brazilian White siblings group presented a lower correlation of altered HbA_{1c} (33%). That difference was observed in the heritability of the two parameters^{11,26}.

The genetic influence in the familial aggregation or heritability of HbA_{1c} is controversial. Maruthur and colleagues²⁷ investigated the relative contribution of genetic ancestry and non-genetic factors to HbA_{1c} values and the effect of genetic ancestry on diabetes classification by HbA_{1c} in African Americans. They conclude that the relative contribution of demographic and metabolic factors far outweighs the contribution of genetic ancestry to HbA_{1c} values in African Americans. But in recent review of the genetic determinants of variability in glycosylated hemoglobin²⁸ Soranzo discuss that these results suggest that for Europeans the inherited variability among populations is likely to have a negligible impact on HbA_{1c} based diabetes classification, and that the relative contribution of

demographic and metabolic factors far outweighs the contribution of genetic ancestry to HbA1c values in African Americans. Nonetheless the author emphasizes that current evidence suggests that high-powered genetic analyses provide important new opportunities for dissecting genetic influences of HbA1c levels.

Our results indicate a mix pattern once the HbA1c correlations between spouses were higher than that of parent/offspring, indicating that the association is not predominantly genetic. Alternatively, the correlation between siblings was about two times higher, pointing to a genetic influence.²⁹

Whether this racial difference in HbA1c reflects true differences in biological mechanism that could explain the worst outcomes presented by the African-Brazilian population remain to be clarified^{12,13}. One other hypothesis is that the variation in subclinical volume of red blood cells may also explain the inter-individual variation in the glycation of hemoglobin³⁰. It has been suggested that the heterogeneity of red blood cells and the lifetime of hematologically normal HbA1c are differences that can explain more than 1% in HbA1c variation³¹

Our study has some limitations. The cross-sectional study's design, limited the extension of our findings. On the other hand, the sample was calculated to estimate associations between two groups instead of three groups and in this particular report a subgroup was selected limiting the statistical power of the tests.

The strength of our study consists on being the first study about the prevalence of altered HbA1c done with a highly miscegenate population, Brazilians, analyzed through a potentially familial aggregation of risk factors.

CONCLUSION

In Brazilian, for the most part, low income population, with free access to medical care, Blacks adults presented higher levels of HbA1c in comparison with Mulattos and Whites, even after adjustment for possible confounding variables. The familial aggregation showed a mixed pattern indicating that genetic and environmental factor are involved. Those results indicate the importance of longitudinal studies with Brazilian population addressing the question if the altered level of HbA1c has a clinical impact or is only a biological characteristic with health impact. Nevertheless, Brazilian Blacks patients must have more attention, focusing on preventive care.

REFERÊNCIAS

1. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 230-2.
2. Stickland MH, Paton RC, Wales JK. HaemoglobinA1c concentrations in men and women with diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:733.
3. Herman WH. Do race and ethnicity impact hemoglobin A1c independent of glycemia? *J Diabetes SciTechnol* 2009; 3: 656-60.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (suppl 1): S62-9.
5. Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke DA, Leslie RD. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia* 1999; 42:146-50.
6. Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, et al. Distribution of HbA(1c) levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2002; 25:1326-30.
7. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30:2453-7.
8. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leao AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia* 2011; 54:1327-34.
9. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011; 378 (9786): 169-81.

10. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, Wilson PW, Cupples LA. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2002; 51:833 - 40.
11. Kirk JK, D'Agostino RB Jr, Bell RA, Passmore LV, Bonds DE, Karter AJ, Narayan KM. Disparities in HbA1c levels between African-American and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006; 29(9): 2130-6.
12. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Boza J, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Risk factors for micro and macrovascular disease in black and white patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55(3):308-14.
13. Pena SD, Bastos-Rodrigues L, Pimenta JR, Bydlowski SP. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 870-6.
14. Hübner LM, Franco TM. Niteroi's Family Doctor Program as a strategy to implement a care model that addresses SUS's principles and guidelines. *Physis* ; 2007; 17(1):173-191.
15. IBGE. Conceitos. Accessed 26/11/2011 at: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/conceitos.shtm>
16. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39(8):1423-34.
17. Azevedo MR, Horta BL, Gigante DP, Victora CG, Barros FC. Factors associated to leisure-time sedentary lifestyle in adults of 1982 birth cohort, Pelotas, Southern Brazil. *Rev Saude Publica* 2008; 42 (Suppl 2):70-7.
18. Laranjeira R, Pinsky I. *Alcoolismo*. São Paulo: Contexto, 1997.

19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289 (19):2560-72.
20. S.A.G.E. Statistical analysis for genetic epidemiology, release 6.0. Cleveland, OH: Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University, Metro Health Medical Center, 2008.
21. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*. 2011; 154 (5):303-9.
22. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2453-7.
23. Kirk JK, Bell RA, Bertoni AG, Arcury TA, Quandt SA, Goff DC Jr, Narayan KM. A qualitative review of studies of diabetes preventive care among minority patients in the United States, 1993-2003. *Am J Manag Care*. 2005; 11 (6): 349-60.
24. Gunton JE, McElduff A. Hemoglobinopathies and HbA(1c) measurement. *Diabetes Care*. 2000; 23(8):1197-8.
25. Herman WH, Cohen RM. Hemoglobin A1c: teaching a new dog old tricks. *Ann Intern Med*. 2010; 152(12):815-7.

26. Simonis-Bik AM, Eekhoff EM, Diamant M, Boomsma DI, Heine RJ, Dekker JM, Willemsen G, van Leeuwen M, de Geus EJ. The heritability of HbA1c and fasting blood glucose in different measurement settings. *Twin Res Hum Genet.* 2008; 11(6):597-602.
27. Maruthur NM, Kao WH, Clark JM, Brancati FL, Cheng CY, Pankow JS, Selvin E. Does genetic ancestry explain higher values of glycated hemoglobin in African Americans? *Diabetes.* 2011, 60(9):2434-8.
28. Soranzo N. Genetic Determinants of Variability in Glycated Hemoglobin (HbA(1c)) in Humans: Review of Recent Progress and Prospects for Use in Diabetes Care. *Curr Diab Rep.* 2011 Oct 6.
29. Lee, K.E, Klein BE, Klein R. Familial aggregation of components of the multiple metabolic syndrome in the Framingham Heart and Offspring Cohorts: Genetic Analysis Workshop Problem 1. *BMC Genet.* 2003;4(suppl1):S94.
30. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1067-72.
31. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciruolo PJ, Palascak MB, Joiner CH. Blood. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *2008 Nov 15; 112 (10): 4284-91.*

FINANCE AND RESOURCES

The CAMELIA study received funding from the Research Foundation of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ) for purchase of kits for the biochemical tests and from the Municipal Health Foundation to conduct blood tests and urine, and have been awarded scholarships by Fluminense Federal University, National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and FAPERJ. Some of the results of this paper were obtained by using the program package S.A.G.E., which is supported by a U.S. Public Health Service Resource Grant (RR03655) from the National Center for Research Resources. Declaration of Conflict of Interest. Nothing to declare.

Table 4. Characteristics of subjects by skin colour. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói. Rio de Janeiro. Brazil from 2006 – 2007. Variables are expressed as absolute and relative frequencies* or median and interquartile range (IQR).(n=935)**

Variables	Skin colour			Pvalue*
	Black	Mulatto	White	
Total	241 (25,5)	422 (44,7)	272 (28,8)	
Gender				0.524
Female	138 (27.3)	224 (44.3)	144 (28.5)	
Male	103 (24.0)	198 (46.2)	128 (29.8)	
Age (years)				0.395
<20	55 (24.8)	113 (50.9)	54 (24.3)	
20-29	41 (27.0)	60 (39.5)	51 (33.6)	
30-39	22 (20.2)	57 (52.3)	30 (27.5)	
40-49	66 (28.9)	96 (42.1)	66 (28.9)	
50-59	45 (25.6)	76 (43.2)	55 (31.3)	
60 e +	12 (25.0)	20 (41.7)	16 (33.3)	
Education level				0.004
Low	87 (29.4)	137 (46.3)	72 (24.3)	
Intermediate	86 (24.6)	171 (48.9)	93 (26.6)	
High	67 (23.3)	113 (39.4)	107 (37.3)	
Per capita income/month. US\$				0.073
< 200.00	124 (28.1)	201 (45.6)	116 (26.3)	
201.00 – 400.00	82 (25.2)	151 (46.5)	92 (28.3)	
> 401.00	30 (19.9)	64 (42.4)	57 (37.7)	
Tobacco				0.827
Non-Smoker	154 (26.1)	268 (45.5)	167 (28.4)	
Ex/Current Smoker	84 (25.1)	149 (44.6)	101 (30.2)	
Alcohol Consumption Risk				0.571
Low risk	131 (25.3)	224 (43.3)	162 (31.3)	
Intermediate risk	25 (26.9)	45 (48.4)	23 (24.7)	
High risk	24 (28.2)	32 (37.6)	29 (34.1)	
Physical activity				0.313
>150 min/week	161 (27.2)	257 (43.5)	173 (29.3)	
≤150 min/ week	80 (23.3)	165 (48.0)	99 (28.8)	
Hypertension previously diagnosed				0.697
Yes	79 (27.6)	128 (44.8)	79 (27.6)	
No	162 (25.2)	292 (45.3)	190 (29.5)	
Diabetes previously diagnosed				0.590
Yes	28 (28.9)	45 (46.4)	24 (24.7)	
No	213 (25.6)	375 (45.0)	245 (29.4)	
Anthropometric variables (median/ IQR)				
BMI (kg/m2)	25.66 (22.08-29.23)	25.65 (21.72- 29.25)	25.56 (21.43- 28.84)	0.862
Waist circumference	81.67 (72.08- 91.75)	83.17 (72.50- 92.30)	80.92 (73.38- 92.54)	0.914
Biochemical parameters (median/IQR)				
CT (mmol/L) ***	177.97 (147.41- 203.36)	176.73 (145.57- 205.08)	182.46 (157.61- 214.41)	0.045
HDL(mmol/L)	51.55 (42.66- 60.70)	48.33 (41.91- 57.20)	48.45 (42.09- 54.82)	0.032
LDL. mmol/L	106.17 (84.57- 133.16)	105.82 (81.22- 129.77)	110.30 (90.44- 134.85)	0.161
Triglycerides. mmol/L	69.35 (51.02- 104.09)	81.01 (57.50- 124.83)	93.18 (60.74- 147.77)	<0.001
Uric acid. mmol/L	4.17 (3.4- 5.25)	4.36 (3.49- 5.49)	4.41 (3.53- 5.35)	0.125
Fasting Glucose mg/dl	95.34 (88.99- 105)	95.98 (87.78- 106.0)	96.80 (89.07- 107.13)	0.599
Fasting insulin mU/L	6.66 (3.27- 10.27)	7.29 (3.70- 12.08)	7.67 (3.88- 12.81)	0.078
Glycated Hemoglobin	6.0 (5.4- 6.75)	5.80 (5.30- 6.50)	5.70 (5.20- 6.40)	0.010
Hematologic parameters (median/IQR)				
Hemoglobin (g/dL)	13.40 (12.6- 14.5)	13.80 (12.8- 14.62)	13.80 (12.8- 14.7)	0.053
RDW (%)****	13.20 (12.7- 13.7)	13.00 (12.6- 13.7)	12.90 (12.4- 13.5)	0.002
Hemoglobin A (%)	97.32 (96.87-97.77)	96.84 (97.19-97.70)	96.74 (91.18-97.63)	0.174
Hemoglobin S (%)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.437

*Tested with Pearson Chi-Square.

** Tested with Kruskal-Wallis

*** Total Cholesterol

**** Red Cell Distribution Width

Table. 5. Differences in the median of HbA_{1c} (%) and categorical co-factors. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói. Rio de Janeiro. Brazil from 2006 – 2007.

Variables	HbA _{1c} median (interquartil range)	P value*
Gender		0.042
Female	5.9 (5.30-6.60)	
Male	5.7 (5.20-5.50)	
Education level		0.269
Low	5.9 (5.30-6.60)	
Intermediate	5.8 (5.27-6.50)	
High	5.8 (5.30-6.50)	
Tobacco		0.010
Non-Smoker	5.8 (5.20-6.40)	
Ex/Current Smoker	5.9 (5.40-6.70)	
Alcohol Consumption Risk		0.710
Low risk	5.9 (5.30-6.60)	
Intermediate risk	5.8 (5.40-6.50)	
High risk	5.8 (5.20-6.60)	
Physical activity		0.801
>150 min/week	5.8(5.30-5.65)	
≤150 minutes per week	5.8 (5.30-6.60)	
Hypertension previously diagnosed		<0.001
Yes	6.0 (5.50-6.90)	
No	5.8 (5.20-6.40)	
Diabetes previously diagnosed		<0.001
Yes	7.1 (6.05-9.15)	
No	5.8 (5.20-6.40)	

*For dichotomic variables: Mann-Whitney test; and for variables with more than 2 categories: Kruskal-Wallis test.

Table. 6. Non parametric correlation between HbA1c (%) and continuous cofactors. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói. Rio de Janeiro. Brazil from 2006 – 2007.

Variables		
Age (years)	0.181	<0.001
Per capita income	0.018	0.594
Anthropometric assessment		
BMI (kg/m ²)	0.138	<0.001
Waist circumference (cm)	0.148	<0.001
Biochemical parameters		
Total cholesterol. mmol/L	0.171	<0.001
LDL. mmol/L	0.095	0.006
HDL. mmol/L	0.079	0.016
Triglycerides. mmol/L	0.129	<0.001
Uric acid. mmol/L	0.010	0.768
Fasting Glucose mg/dl	0.220	<0.001
Fasting insulin UI/ml	0.163	<0.001
Hematologic parameters		
Hemoglobin (g/dL)	-0.920	0.935
RDW (%)	-0.100	0.853
Hemoglobin A	-0.038	0.895
Hemoglobin S	-0.006	0.895

Table 7. Linear Regression Model estimated by GEE natural logarithm (ln) of HbA1c (%) and cofactors. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói. Rio de Janeiro. Brazil from 2006 – 2007

	Adjusted regression coefficient (β)	B Standard Error	p value
Sex			
Men	-0.036	0.0189	0.059
Women	0	.	.
Ln Age (years)	0.006	0,0312	0.854
Skin colour			
Black	-0.059	0.0213	0.005
Mulatto	-0.056	0.0192	0.004
White	0	.	.
Hypertension			
Yes	0.002	0.0174	0.924
No	0	.	.
Diabetes			
Yes	0.132	0.0342	0.000
No	0	.	.
ln BMI (kg/m ²)	-0.020	0.0407	0.525
ln Fasting Glucose mg/dl	0.337	0.0588	0.000
ln Fasting insulin U/ml	0.025	0.0117	0.031
ln Total Cholesterol (mmol/L)	0.072	0.0422	0.086
ln Triglycerides (mmol/L)	0.007	0.0191	0.989
ln Hemoglobin	-0.001	0.0981	0.991
ln RDW	-0.023	0.1124	0.836

Adjusted for all variables in the table and education level, per capita income, and tobacco.

Table 8 - Familial correlation of skin color, HbA1c and fasting glucose. Individuals assisted by the Family Doctor Program of the municipality of Niterói. Rio de Janeiro. Brazil from 2006 – 2007.

	HbA1c Correlation ¹ (p value)	Fasting Glucose Correlation ¹ (p value)	Skin colour Correlation ¹ (p value)
Family Pairs	All skin colours		
Parent/ offspring	0.40 (0.00)	0.09 (0.04)	0.54 (0.00)
Siblings	0.65 (0.00)	0.31 (0.00)	0.59 (0.00)
Mother/father	0.42 (0.00)	0.12 (0.07)	0.30 (0.00)
Family Pairs	Black skin colour		
Parent/ offspring	0.45 (0.00)	0.13 (0.22)	
Siblings	0.84 (0.00)	0.15 (0.52)	
Mother/father	0.47 (0.02)	0.08 (0.72)	
Family Pairs	Mulatto skin colour		
Parent/ offspring	0.26 (0.01)	0.19 (0.04)	
Siblings	0.71 (0.00)	0.44 (0.01)	
Mother/father	0.39 (0.03)	0.49 (0.00)	
Family Pairs	White skin colour		
Parent/ offspring	0.52 (0.00)	0.19 (0.03)	
Siblings	0.33 (0.13)	0.16 (0.48)	
Mother/father	0.32 (0.13)	-0.16 (0.48)	

3.3 Artigo científico 3 – Correlação entre MCP-1, HbA1c e a filtração glomerular em pacientes não diabéticos

Correlation between MCP-1, HbA1c and glomerular filtration in nondiabetic patients

Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(5): 381-7

Autores:

Verônica Alcoforado de Miranda - de Miranda, VA - MD MSc.^a

Maria Luiza Garcia Rosa - Garcia Rosa, ML - MD PhD.^b

Denizar Vianna Araujo, MD PhD

Rubens Antunes Cruz Filho - Cruz Filho, RA MD PhD

Jocemir Ronaldo Lugon - MD PhD

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Faculdade de Medicina. Rua Aloísio da Silva Gomes 50, Granja dos Cavaleiros, Macaé, RJ. CEP: 27930 – 560.

1. Universidade Federal Fluminense - Departamento de Epidemiologia e Bioestatística. Rua Marques do Paraná 303, 3º andar do prédio anexo, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-21.

2. Universidade Estadual do Rio de Janeiro – Departamento de Medicina Interna. Boulevard Vinte e Oito de Setembro 77. Vila Isabel. Rio de Janeiro RJ Brasil. CEP: 20551-030

3. 4. Universidade Federal Fluminense - Departamento de Medicina Interna. Rua Marques do Paraná 303, 6º andar, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-21.

RESUMO

O objetivo do presente estudo visa testar a possibilidade de que indivíduos não diabéticos, com glicemia de jejum < 126 mg/dL e com HbA1c alterada, já apresentem diminuição na filtração glomerular estimada (FGe) e aumento do MCP-1, em comparação com aqueles com HbA1c normal, independente de outras alterações metabólicas. Este estudo utilizou dados do Estudo CAMELIA (cardiometabólico renal familiar), de julho de 2006 a dezembro de 2007, com visitas aos módulos do Programa Médico de Família (PMF) de Niterói, RJ. Frente aos resultados encontrados verificamos associação independente entre a alteração da HbA1c ($\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ versus $< 5,7\%$) e diminuição da taxa de filtração glomerular estimada. A HbA1c mostrou ser um marcador subclínico de alterações metabólicas em pacientes não diabéticos e com glicemia de jejum < 126 mg/dL, em especial na população de mulheres e de indivíduos com a cor da pele negra. Essas observações indicam a possibilidade de se utilizar a HbA1c no intuito de se triar grupos de risco, visando propor estratégias de intervenção precoce e, assim, promover a prevenção de doenças crônicas, como diabetes e doença renal crônica.

Palavras Chave: diabetes melito, hemoglobina glicosilada; MCP-1; filtração glomerular; atenção primária

ABSTRACT

The objective of this study aims investigate if nondiabetic subjects with fasting glucose < 126 mg/dL but altered HbA1c already have lower estimated glomerular filtration (eGFR) and high serum MCP-1 levels in comparison to nondiabetics with normal HbA

1c , independent of other metabolic changes. Data were derived from the database of the CAMELIA (cardio-metabolic-renal family) study, a cross sectional study performed between July 2006 and December 2007, with participants recruited from the Family Doctor Program Niterói, RJ. The results obtained demonstrates an independent association between changes in HbA1c ≥ 5.7 and < 6.5% versus < 5.7%) and decreased

eGFR rate was found.. The HbA1c was shown to be a marker of metabolic changes in nondiabetic subjects with fasting glucose < 126 mg/dL, particularly in women and blacks. These observations support the use of HbA1c levels in strategies for early intervention and prevention of chronic diseases such as diabetes mellitus and chronic kidney disease.

Keywords: Diabetes mellitus ; hemoglobin glycosylated; MCP-1; glomerular filtration; primary attention

INTRODUÇÃO

O diabetes é reconhecidamente um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares e renais. Seu diagnóstico é estabelecido a partir da identificação da presença de hiperglicemia e, mais recentemente, pelo aumento da hemoglobina glicada (HbA1c)¹. Níveis elevados de HbA 1c em indivíduos sem diabetes e com níveis normais de glicemia em jejum têm sido associados a alterações micro e macrovasculares, entre elas alterações da filtração glomerular². Diversos marcadores inflamatórios, em especial a MCP-1 (proteína quimiotática de macrófagos-1), estão envolvidos no mecanismo de lesão glomerular descrito em casos de nefropatia diabética³. Não encontramos estudos que tenham investigado a associação da alteração da HbAc em não diabéticos com glicemia de jejum < 126 mg/dL, com diminuição da filtração glomerular (FGe) e aumento de marcadores inflamatórios, em especial o MCP-1. O presente estudo visa testar a possibilidade de que indivíduos não diabéticos, com glicemia de jejum < 126 mg/dL e com HbA1c alterada, já apresentem diminuição na filtração glomerular estimada (FGe) e aumento do MCP-1, em comparação àqueles com HbA1c normal, independente de outras alterações metabólicas

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo utilizou dados do Estudo CAMELIA (cardiometabólico renal familiar) cujo objetivo foi investigar a existência de agregação familiar de componentes da síndrome metabólica e associação desses com fatores demográficos e sociais, hábitos de vida e marcadores inflamatórios. De julho de 2006 a dezembro de 2007, foram visitados 13 módulos do Programa Médico de Família de Niterói (PMF), selecionados por conveniência, buscando-se incluir todas as regiões político-administrativas da cidade de Niterói, RJ. Após projeto piloto, pesquisadores treinados investigaram participantes de famílias, selecionadas aleatoriamente, em cada um dos módulos. Os critérios de inclusão foram ser hipertenso,

diabético, diabético hipertenso ou não diabético e não hipertenso, ser vinculado ao PMF, com cônjuge e pelo menos um filho natural do casal de 12 a 30 anos, todos concordando em participar da pesquisa. Os critérios de exclusão foram: ser gestante, portador de doenças associadas à baixa imunidade, ou que estivessem em uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados dos exames (como corticoides e citostáticos). Os participantes responderam a questionário padronizado, contendo questões relacionadas a características demográficas, socioeconômicas, comorbidades e estilo de vida. Também foram realizadas consulta médica, mensuração da pressão arterial, coleta de sangue e urina, assim como avaliação antropométrica e nutricional. Para avaliação da massa corporal (kg), utilizou-se balança digital (Filizola S/A, modelo PL18) com variação de 0,1 kg e capacidade de até 150 kg. Para a medição da estatura, foi utilizado estadiômetro digital (Kirchner & Wilhelm, Medizintechnik, Alemanha) com precisão de 1,0 centímetro (cm). A medição foi realizada uma vez com os participantes descalços e em posição ortostática. Foram realizadas duas medidas da circunferência abdominal e do quadril, com a utilização de fita métrica inelástica de 200 cm e precisão de 0,1 cm, calculando-se a média e admitindo-se variação máxima de 1 cm entre as duas, repetindo-se o procedimento no caso de ultrapassar essa variação. A circunferência abdominal foi aferida após uma expiração, no ponto do menor perímetro na região abdominal. Os indivíduos encontravam-se em posição ereta, sem camisa, com o abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e os pés juntos. A circunferência do quadril foi medida no ponto de maior perímetro, passando pelas nádegas, com os indivíduos mantendo-se em posição ereta, braços ao lado do corpo e pés juntos. Como referência para a classificação das medidas antropométricas, utilizou-se o Guidelines on Overweight and Obesity do National Health Institute (NHI), 1998⁴. A pressão arterial foi medida três vezes, segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁵, com o aparelho oscilométrico

Omron validado⁶, e foi considerada a média entre a segunda e terceira medidas. Quando havia uma diferença de mais de 5 mmHg entre as medidas, uma nova mensuração era realizada. As dosagens bioquímicas foram feitas no Laboratório Vizela da Fundação Municipal de Saúde e no Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense. Amostras de urina e alíquotas de soro foram armazenadas em freezer a -80°C, no Serviço de Hematologia do HUAP. As dosagens de glicose de jejum, insulina de jejum, colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c) e triglicérides (TG) foram realizadas no equipamento Selectra da marca Wiener® A HbA1c foi dosada por imunoturbidimetria no equipamento Labmax 240 da Labtest, método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (posicionamento). Todas as análises foram realizadas no mesmo dia de coleta

As dosagens de insulina de jejum, MCP-1, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), resistina, adiponectina e interleucina-6 (IL-6) foram realizadas no equipamento Luminex® Luminex Corporation, Austin, Texas, EUA. A dosagem de proteína C reativa (PCR) foi realizada com kits comerciais de ELISA. Foram realizadas a partir de amostras de soro congelado a -80°C. A taxa de filtração glomerular estimada (FGe) foi calculada usando-se a equação desenvolvida pelo estudo Modification of Diet in Renal Disease simplificada:

$FGe = 186 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742$ (se mulher),

uma fórmula validada para esse fim⁷

A ingestão de sódio foi estimada pela determinação da taxa de excreção de sódio ([Na em mEq/L na amostra de urina/creatinina urinária em mg%] x 100) expresso em mEq Na/g de creatinina.

O presente estudo é do tipo transversal e incluiu dados de participantes de ambos os gêneros, com 20 anos ou mais, além de dados completos de exames bioquímicos. Foram

excluídos diabéticos (autorrelato de diagnóstico médico) e aqueles com glicemia de jejum \geq 126 mg/dL.

Para análise univariada, utilizamos a HbA1c em três categorias: $< 5,7\%$, $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$ e $\geq 6,5\%$. Todas as variáveis associadas com um nível de significância $< 0,10$ foram incluídas no modelo multivariado. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS versão 17.0. As análises bivariadas foram testadas com o teste do qui-quadrado (números absolutos e percentuais) ou pelo teste de Mann-Whitney, teste não paramétrico (dados contínuos foram apresentados em medianas e intervalo interquartil – IQR). As análises multivariadas foram realizadas por meio do modelo logístico de equações de estimação generalizadas (GEE), adequado para observações não independentes, uma vez que a unidade de inclusão no estudo original foram famílias. Foram calculadas razões de chance de prevalência (OR) ajustadas de alteração de HbA1c ($\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$ versus $< 5,7\%$).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense/Hospital Universitário Antônio Pedro e todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESULTADOS

Foram incluídos 597 não diabéticos com glicose em jejum < 126 mg/dL: 268 (44,9%) com HbA1c $< 5,7\%$ – categoria 1; 196 (32,8%) com HbA1c $\geq 5,7\%$ e $< 6,5\%$, categoria 2 e 133 (22,3%) com HbA1c $\geq 6,5\%$ – categoria 3, esta excluída da análise multivariada. Mulheres e indivíduos com a cor da pele preta foram maioria nas categorias 2 e 3 e apresentaram maiores medianas de IMC, CT, HDL-c, LDL-c, insulina em jejum, creatinina, FGe, MCP-1, PCR, PAI-1, ingestão de sódio e menor valor percentual de hemoglobina. A mediana da adiponectina foi maior na categoria 2 (Tabela 9).

Na análise multivariada, calcularam-se OR ajustados de alteração da HbA1c: categoria 2 (de risco: HbA1c \geq 5,7% e $<$ 6,5%)/categoria 1 (de referência: HbA1c $<$ 5,7%), sendo examinados 464 indivíduos. Excluiu-se a categoria 3 (maior risco: HbA1c \geq 6,5%), uma vez que o objetivo era saber se mesmo uma menor alteração na HbA1c já estava associada a uma menor taxa de filtração glomerular estimada.

As variáveis incluídas foram gênero, cor da pele, IMC, CT, insulina de jejum, FGe, adiponectina, MCP-1, PCR, PAI-1, hemoglobina e índice de excreção de sódio (Tabela 10). A chance de estar na categoria 2 foi inversamente associada à FGe e positivamente associada ao sexo feminino, MCP-1, hemoglobina e ao índice de excreção de sódio, com $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Embora a concentração de HbA1c reflita os índices médios de glicose no sangue nos últimos três meses, sendo um sensível marcador do metabolismo da glicose⁸ e distúrbios da homeostase da glicose sejam comuns em portadores de doença renal crônica (DRC)⁹ no presente estudo, verificamos associação independente entre a alteração da HbA1c (\geq 5,7 e $<$ 6,5% versus $<$ 5,7%) e a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada.

Um crescente corpo de evidências sugere uma ligação entre hiperglicemia crônica e o estresse oxidativo, disfunção endotelial e inflamação. A HbA1c é um alvo para a glicoxidação intracelular e as reações de peroxidação que resultam na formação de produtos finais de glicação avançada (AGE)^{10,11}.

Os AGEs têm sido implicados na iniciação e progressão da aterosclerose. Hiperglicemia crônica também foi associada ao aumento dos níveis circulantes de LDL-oxidado, uma forma altamente aterogênica do colesterol LDL¹². Em um estudo de base populacional, elevações moderadas nos níveis da glicose foram associadas com anormalidades de mecanismos de antioxidação celular¹²

Tabela 9. Características dos indivíduos segundo níveis de HbA_{1c} expressas em números absolutos e relativos ou como indicado (n = 597)

Variáveis	Níveis de hemoglobina glicada (%)			Valor p*
	< 5,7% (n = 268)	≥ 5,7% e < 6,5% (n = 196)	≥ 6,5% (n = 133)	
Total				
Gênero				0,003
Feminino	129 (48,1)	120 (61,2)	84 (63,1)	
Masculino	139 (51,9)	76 (38,8)	49 (36,9)	
Nível educacional (596)				0,464
Até a 4ª série ou 5 anos de estudo	94 (35,1)	70 (35,7)	40 (30,3)	
5ª a 8ª série ou de 6 a 9 anos de estudo	88 (32,8)	56 (28,6)	38 (28,8)	
Ensino médio incompleto ou mais ou 10 e mais anos de estudo	86 (32,1)	70 (35,7)	54 (40,9)	
Cor da pele (590)				0,085
Preta	59 (22,3)	48 (24,9)	45 (34,1)	
Parda	114 (43,0)	90 (46,6)	50 (37,9)	
Branca	92 (34,7)	55 (28,5)	37 (28,0)	
Fumo (590)				0,704
Nunca fumou	59 (22,3)	37 (19,2)	29 (22,0)	
Fumante ou ex-fumante	206 (77,7)	156 (80,8)	103 (78,0)	
Consumo de álcool (597)				
Baixo risco	148 (55,2)	115 (58,7)	80 (60,2)	0,895
Risco intermediário	69 (25,8)	46 (23,5)	31 (23,3)	0,895
Alto risco	51 (19,0)	35 (17,8)	22 (16,5)	0,366
Renda <i>per capita</i> (589)				0,535
Baixa	108 (40,9)	88 (45,8)	65 (48,9)	
Intermediária	109 (41,3)	70 (36,5)	44 (33,1)	
Alta	47 (17,8)	34 (17,7)	24 (18,0)	
Mediana ± IQR**				
Idade	41 (27,5-50)	43 (34,5-49,75)	43 (29-50)	0,222
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,07 (22,59-29,30)	26,38 (23,33-29,79)	26,69 (23,61-30,24)	0,072
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120 (110,5-134)	124 (112,5-136,50)	122 (109-134,25)	0,188
Pressão arterial diastólica (mmHg)	74,5 (68-84)	77 (69,5-85,50)	76,5 (70,00-85,00)	0,247
Parâmetros bioquímicos				
Glicose (mmol/L)	5,29 (4,92-5,67)	5,39 (4,94-5,83)	5,35 (4,92-5,88)	0,218
Ácido úrico (mmol/L)	0,26 (0,22-0,33)	0,26 (0,20-0,32)	0,26 (0,20-0,34)	0,276
Triglicérides (mmol/L)	0,97 (0,70-1,47)	0,92 (0,66-1,50)	1,13 (0,69-1,65)	0,409
Colesterol total (mmol/L)	4,67 (4,05-5,28)	4,80 (4,08-5,55)	5,10 (4,29-6,07)	0,001
HDL-c (mmol/L)	1,24 (1,03-1,41)	1,30 (1,10-1,59)	1,34 (1,14-1,55)	0,001
LDL-c (mmol/L)	2,88 (2,38-3,48)	2,89 (2,31-3,55)	3,16 (2,57-3,99)	0,006
Insulina (pg/mL)	214,67 (109,01-362,86)	235,48 (110,13-380,04)	248,01 (152,18-438,34)	0,064
Marcadores da função renal				
Creatinina (μmol/L)	72,93 (62,76-89,28)	74,70 (61,88-84,86)	77,35 (67,41-93,48)	0,006
FGe	93,81 (81,36-110,74)	92,24 (77,28-108,69)	84,03 (71,54-91,15)	0,000
Marcadores inflamatórios				
MCP-1 (pg/mL)	1,91 (1,07-3,06)	2,27 (1,26-3,49)	2,52 (1,29-3,96)	0,031
PCR (pg/mL)	1,03 (2,84-3,51)	1,39 (4,15-3,57)	1,38 (5,81-9,22)	0,001
IL6 (pg/mL)	1,52 (0,67-2,19)	1,30 (0,58-2,69)	1,01 (0,30-3,24)	0,420
Resistina	84,5 (42-128,50)	85 (47-149)	81 (59,5-130,5)	0,387
PAI-1 (pg/mL)	1,73 (1,18-2,69)	1,91 (1,20-3,26)	1,06 (1,59-3,05)	0,007
Adiponectina (pg/mL)	3 (0-6)	5 (1-9)	4,5 (2-10)	0,000
Parâmetros hematológicos				
Hemoglobina %	13,9 (13-14,7)	13,8 (12,6-14,8)	13,4 (12,3-14,3)	0,004
RDW (%)***	13 (12,52-13,6)	12,9 (12,4-13,7)	13,1 (12,6-13,77)	0,131
Índice de excreção de sódio	5,96 (4,25-8,52)	6,95 (4,64-9,40)	7,32 (4,18-10,53)	0,029

* Teste do Qui-quadrado de Pearson.

** Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

*** Red Cell Distribution Width.

Tabela 10. Razão de chances de alteração de HbA (categoria 2**/categoria 1***) ajustadas por modelo logístico e estimadas por GEE*

Variáveis	ORa	IC95%	Valor p
Gênero			
Masculino	1	-	-
Feminino	2,755	(1,379-5,494)	0,004
Cor da pele			
Preta	1	-	-
Parda	1,116	(2,185-0,570)	0,749
Branca	0,675	(1,477-0,309)	0,326
Índice de massa corporal	0,997	(1,057-0,941)	0,931
Colesterol total	1,001	(1,007-0,994)	0,854
Insulina (pg/mL)	0,999	(1,001-0,998)	0,296
Marcadores da função renal			
FGe	0,982	(0,996-0,968)	0,013
Marcadores inflamatórios			
Adiponectina	1,002	(1,012-0,993)	0,645
MCP-1 (pg/mL)	1,003	(1,005-1,001)	0,000
PCR (pg/mL)	0,998	(1,004-0,992)	0,573
PAI-1 (pg/mL)	1,000	(1,001-0,999)	0,686
Parâmetro hematológico			
Hemoglobina (g/dL)	1,315	(1,667-1,038)	0,023
Índice de excreção de sódio	1,112	(1,197-1,034)	0,004

* Equações de estimação generalizadas.

** HbA_{1c} ≥ 5,7 e < 6,5%.

*** HbA_{1c} < 5,7%.

A análise univariada (Tabela 9), observou-se, consistentemente com outros estudos, que a HbA_{1c} esteve mais elevada nas mulheres¹³, nos indivíduos de cor da pele negra^{9,13} e em indivíduos com maior IMC, maior LDL-c (9,13,14), triglicerídeos^{13,14} e hemoglobina¹⁴. A associação positiva entre HbA_{1c}, HDL-c e adiponectina, observada no presente estudo, não seria esperada. Os dois marcadores são anti-inflamatórios e logo deveriam estar diminuídos diante do aumento da HbA_{1c}.

Com base nos argumentos que mencionaremos, levantamos a hipótese enunciada a seguir. Em primeiro lugar, correlação positiva entre HDL-c e adiponectina plasmática foi

descrita em diversos estudos¹⁵⁻¹⁷. Em segundo, em uma coorte de jovens do sexo masculino não obesos e não hipertensos, houve diminuição tanto da adiponectina quanto do HDL-c plasmáticos com a restrição do sódio da dieta¹⁸. Em terceiro lugar, a paraoxonase, responsável pelo efeito protetor do HDL-c, tem seu metabolismo afetado apenas quando há altos índices glicêmicos, o que leva à redução do HDL-c¹⁹. Finalmente, o aumento da HbA1c em indivíduos sem diabetes e com a glicemia normal em jejum leva à inflamação subclínica⁹. No presente estudo, o consumo de sal foi positivamente associado à HbA1c, tanto na análise univariada (Tabela 9) quanto na análise multivariada (Tabela 10), e todos os pacientes estudados não possuíam diabetes e a glicemia de jejum era inferior a 126 mg/dL. Acreditamos que o estado inflamatório dos indivíduos com alteração da HbA1c era ainda insuficiente para alterar o HDL-c e a adiponectina, e o consumo mais elevado de sal poderia explicar o aumento dos dois marcadores. Embora o estudo de Krikken e cols¹⁸ não tenha testado se o aumento do consumo de sal poderia estar positivamente associado ao aumento da adiponectina e sim o contrário, essa possibilidade nos parece plausível. O estado inflamatório de baixo grau associou-se à HbA1c alterada, observando-se maiores níveis de PCR e do PAI-1 na análise univariada (Tabela 9) e do MCP-1, mesmo após ajuste (Tabela 10). O MCP-1 está elevado em diabéticos²⁰ e pacientes com doença renal²¹. Não encontramos relatos sobre a associação entre o MCP-1 e a HbA1c

O MCP-1 está presente em placas ateroscleróticas²² e sua superexpressão no endotélio leva às lesões iniciais da aterosclerose^{23,24} em uma cascata inflamatória, na medida em que as células endoteliais também secretam MCP-1 em resposta às citocinas. Sabe-se que as doenças glomerulares estão associadas à esclerose mesangial e são caracterizadas pela infiltração dos macrófagos nos glomérulos em estágios iniciais da doença, antes da expansão da matriz extracelular e da glomerulosclerose²⁵, um dos mecanismos que explica a diminuição do FGe diante do aumento da MCP-1.

Sabanayagam e cols.²⁶ observaram que há uma relação linear e positiva, sem um ponto de corte definido, entre HbA1c e complicações microvasculares, incluindo doença renal crônica. Selvin e cols.² estudaram prospectivamente cerca de 10 mil adultos americanos livres de diabetes e observaram que, após cerca de 14 anos de acompanhamento, os níveis de HbA1c mensurados no início do estudo foram previsores do aparecimento de DRC. Assim como Sabanayagam e cols.²⁶, Selvin e cols.² também não identificaram um ponto de corte significativo para previsão de DRC. No presente estudo, pacientes com HbA1c alterada apresentaram menores níveis de FGe, mesmo depois de ajuste.

Ibrahim e Rashed²⁷ sugerem que a hiperglicemia está associada ao aumento dos níveis urinários de MCP-1, que está estreitamente relacionada à lesão renal refletida por níveis de proteinúria e filtração glomerular.

Esses resultados sugerem que a MCP-1 está envolvida na patogênese da nefropatia diabética nas suas várias fases. É necessário ressaltar algumas limitações do presente estudo. Trata-se de um estudo transversal e não se pode garantir a antecedência das alterações da HbA1c impedindo que se cogitem relações causais. Por outro lado, por ser uma hipótese *post-hoc*, o tamanho da amostra não conferiu poder estatístico suficiente para se alcançar significância em várias associações, cuja inclusão no modelo poderia, teoricamente, alterar as associações observadas.

No presente estudo, observou-se que a alteração da HbA1c em indivíduos não diabéticos e com glicemia de jejum < 126 mg/dL esteve associada a diminuição da FGe, aumento da MCP-1 e maior índice de excreção de sódio.

A HbA1c mostrou ser um marcador subclínico de alterações metabólicas em pacientes não diabéticos e com glicemia de jejum < 126 mg/dL, em especial na população de mulheres e de indivíduos com a cor da pele negra, estando associada à diminuição da FGe. As

alterações nos níveis de adiponectina e HDL-c provavelmente estão ligadas à dieta hipersódica, correlacionada positivamente com a HbA1c

. Essas observações indicam a possibilidade de se utilizar a HbA1c no intuito de se triar grupos de risco, visando propor estratégias de intervenção precoce e, assim, promover a prevenção de doenças crônicas como diabetes e doença renal crônica.

Agradecimentos: o Estudo CAMELIA recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) para compra de kits para os exames bioquímicos, da Fundação Municipal de Saúde para realização de exames de sangue e urina, e foram concedidas bolsas de estudo pela Universidade Federal Fluminense, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Faperj.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl. 1):S67-9.
2. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(1):298-305.
3. Banba N, Nakamura T, Matsumura M, Kuroda H, Hattori Y, Kasai K. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58(2):684-90.
4. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report, National Institutes of Health. 1998;6(Suppl. 2):51S-209S.

- 5 Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 suppl. 1):151.
- 6.O'Brien E, van Montfrans G, Palatini P, Tochikubo O, Staessen J, Shirasaki O, et al. Task. Force I: methodological aspects of blood pressure measurement. *Blood Press Monit.* 2001;6(6):313-5.
- 7.Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2426-39.
- 8.Dunn PJ, Cole RA, Soeldner JS, Gleason RE. Reproducibility of hemoglobin Alc and sensitivity to various degrees of glucose intolerance. *Ann Intern Med.* 1979;91:390-6.
9. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, et al. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3411-7.
- 10.Linden E, Cai W, He JC, Xue C, Li Z, Winston J, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):691-8.
- 11.Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62:1524-38.
12. Menon V, Ram M, Dorn J, Armstrong D, Muti P, Freudenheim JL, et al. Oxidative stress and glucose levels in a population-based sample. *Diabet Med.* 2004;21:1346-52.

13. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes*. 2011;60(1):298-305.
14. Yoriko H, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. 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*. 2011;378(9786):147-55.
15. Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett*. 2003;545(2-3):103-4.
16. von Eynatten M, Humpert PM, Bluemm A, Lepper PM, Hamann A, Allolio B, et al. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):123-8.
17. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(2):137-42.
18. Krikken JA, Dallinga-Thie GM, Navis G, Dullaart RP. Short term dietary sodium restriction decreases HDL cholesterol, apolipoprotein A-I and high molecular weight adiponectin in healthy young men: relationships with renal hemodynamics and RAAS activation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22 (1):35-41.
19. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest*. 1995;96(6):3005-8.
20. Papatheodorou K, Papanas N, Papazoglou D, Gioka T, Antonoglou C, Glaros D, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 is correlated with glycemic control

and peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Angiology*. 2013 ;64(3):223-9.

21.Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(3):435-41.

22.Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest*. 1991;88:1121-7.

23.Grewal IS, Rutledge BJ, Fiorillo JA, Gu L, Gladue RP, Flavell RA,et al. Transgenic monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in pancreatic islets produces monocyte-rich insulinitis without diabetes. Abrogation by a second transgene expressing systemic MCP-1. *J Immunol*. 1997;159:401-8.

24.Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med*. 1988;318:1657-66.

25. Rovin BH, Schreiner GF. Cell-mediated immunity in glomerular disease. *Annu Rev Med*. 1991;42:25-33.

26.Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(7):1279-89.

27.Ibrahim S, Rashed L. Correlation of urinary monocyte chemo-attractant protein-1 with other parameters of renal injury in type-II diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(6):911-7

4 DISCUSSÃO

Nosso estudo origina-se do Estudo CAMELIA (Cardio-metabólico-renal familiar), desenvolvido por professores da Universidade Federal Fluminense e pela Fundação Municipal de Saúde de Niterói, que tinha como objetivo principal investigar a existência de agregação familiar de componentes da síndrome metabólica e associação desses componentes com fatores sócio demográficos, hábitos de vida e marcadores inflamatórios

Esta pesquisa avaliou dados secundários do Estudo CAMELIA de indivíduos adultos acompanhados em treze comunidades assistidas pelo Programa Médico de Família de Niterói (PMF). As comunidades participantes foram selecionadas por conveniência, onde buscou-se incluir todas as cinco regiões político-administrativas do município.

Trata-se de um estudo de desenho transversal que objetiva investigar a associação entre alterações da glicemia e fatores de risco cardiovascular, em adultos não diabéticos, tendo a hemoglobina glicada como elemento traçador destas relações.

Os participantes selecionados eram de ambos os gêneros, com 20 anos ou mais. Indivíduos que reportaram ter tido diagnóstico prévio de diabetes foram classificados como diabéticos e excluídos das análises. Os demais foram classificados em quatro grupos: (1) glicemia de jejum < 126 mg/dL e HbA1c < 6,5%; (2) glicemia de jejum < 126 mg/dL e HbA1c \geq 6,5%; (3) glicemia de jejum \geq 126 mg/dL e HbA1c < 6,5%; e (4) glicemia de jejum \geq 126 mg/dL e HbA1c \geq 6,5%, conforme descrito nos artigos.

A descrição das observações encontradas obedece ao processo das análises efetuadas, onde inicialmente buscou-se explorar características demográficas, clínicas e bioquímicas dos participantes, avaliando a magnitude destas associações, relatadas no artigo 1, posteriormente aprofundadas no estudo dos aspectos específicos relativos a diferenças étnicas da hemoglobina glicada (artigo 2) e outros relativos à doença renal (artigo 3).

Foram utilizadas para a análise exploratória variáveis que historicamente tem sido entendidas como influenciadoras de desfechos desfavoráveis relacionadas à doença cardiovascular e ao diabetes.

Devido ao fato de estarmos tratando de um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia foram excluídos das investigações realizadas portadores de diabetes, para que assim pudessem ser reveladas outras evidências relacionadas à hiperglicemia e suas relações com a doença cardiovascular e renal, quase sempre imperceptíveis aos serviços de saúde.

A escolha da hemoglobina glicada como traçador destas análises considerou um amplo conjunto de evidências ao longo dos últimos anos que considera sua relevância como parâmetro essencial no diagnóstico e avaliação do controle do diabetes.

Artigo 1: Avaliação do risco cardiovascular em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes, segundo níveis de hemoglobina glicada e glicemia

As análises produzidas puderam demonstrar que em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes, o percentual de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL foi de 4,5%. Observou-se, no entanto que 21% tinham valores de HbA_{1c} $\geq 6,5\%$, com glicemia < 126 mg/dL, relação inversa a observada a outras populações estudadas^{1,2}. Entendemos que a diferença encontrada possa ser explicada pelo contato frequente destes indivíduos com os serviços de saúde (mais de 60% nos últimos três meses), facilitando a identificação precoce das alterações da glicemia. Avalia-se que a relação estabelecida entre serviços de atenção primária e a população, segundo referenciais da OMS, possam produzir relações de maior vínculo e responsabilidade sobre indivíduos e suas famílias. Não se pode deixar de considerar que o acesso aos serviços pode impactar na identificação de condições adversas a saúde.

Foi observado a partir das análises gradiente no perfil de risco cardiovascular (circunferência da cintura, triglicérides, hipertensão, creatinina sérica e insulina), onde o menor risco foi encontrado em indivíduos que não apresentavam alterações nas avaliações da glicemia e da HbA_{1c}. Aqueles que apresentavam parâmetros caracterizados por HbA_{1c} alterada, glicemia alterada ou ambos tinham aumento do risco cardiovascular, segundo os parâmetros selecionados. Os achados na literatura, a esse respeito, muitas vezes são conflitantes. Estudos com adultos europeus^{2,3} mostraram que aqueles com HbA_{1c} alterada, exclusivamente, apresentaram um perfil de menor risco. Já um estudo com os participantes adultos não diabéticos de uma grande coorte americana (ARIC Study) o risco cardiovascular e de morte por qualquer causa apresentou maior associação com a HbA_{1c} quando comparada com a glicemia de jejum⁴.

Alguns limites apontados na literatura para essas conclusões são a falsa elevação dos níveis da HbA_{1c} em pacientes com anemia ferropriva, com doença renal, história de abuso de álcool e interferência de variantes da hemoglobina. O aumento da uréia sérica também tem sido citado na literatura como fator que pode superestimar os valores da HbA_{1c}.⁵ Na análise

aqui apresentada houve o cuidado de se considerar variáveis que pudessem explicar o aumento da HbA_{1c}, examinando a associação com abuso de álcool e uréia onde se avaliou não existir associação estatisticamente significativa com a alteração da HbA_{1c}. A hemoglobina e a creatinina sérica (variável proxy de doença renal) foram incorporadas ao modelo múltiplo. Procedeu-se em fase descritiva das análises a investigação da presença da Hb S nos participantes não tendo sido encontrado nenhum caso para esta condição.

A análise múltipla, comparando indivíduos não diabéticos do grupo 1 (glicemia <126mg/dL e HbA_{1c} <6,5%) versus grupo 2 (glicemia <126mg/dL e HbA_{1c} ≥6,5%), foram observados maior frequência de risco cardiovascular em indivíduos de pele negra onde estiveram associados níveis mais altos de colesterol total, ao LDL-c, creatinina sérica e insulina.

A média de creatinina sérica nos quatro grupos analisados ficou abaixo dos níveis característicos de lesão renal. Níveis de creatinina sérica variam com a massa muscular, já que ela é derivada da creatinina dos músculos e em consequência disso, seus valores são diferentes para crianças mulheres e homens adultos⁶ ingestão de proteína, e não se constituem em sensíveis da função renal real quando abaixo de níveis críticos^{7,8,9} Shemesh *et al*¹⁰ avaliando a confiabilidade de marcadores de filtração em doença renal observaram que era necessário uma redução superior a 50% na ultrafiltração glomerular antes que ocorresse aumento da creatinina sérica, ou seja níveis superiores a 1.4 mg/dL. No entanto, a associação observada foi forte e estatisticamente significativa, apontando para necessidade de investigações futuras (OR=7,06 IC 95%). A associação entre alterações da HbA_{1c} e a incidência de lesão renal foi observada em duas análises de uma coorte America (MESA), entre diabéticos e não diabéticos.^{11,12}

Diferentes pontos de corte que refletem níveis crescentes de hemoglobina glicada encontram-se associados linearmente ao risco futuro de doença renal crônica e a prevalência de retinopatia, mesmo após o ajuste para fatores de risco conhecidos. Embora avalie-se que este risco seja mais evidente entre os indivíduos com história de diabetes, aumentos do limiar glicêmico traduzidos pelo aumento da HbA_{1c} encontram-se associados a maior risco de desfechos microvasculares¹¹

A associação positiva do aumento do colesterol e da insulina a HbA_{1c} alterada em não diabéticos também tem sido observada em diferentes estudos¹³, como encontrado no presente estudo. Dados na literatura descrevem que há um aumento da peroxidação lipídica em macrófagos e em lipoproteínas na presença de hiperglicemia e hipertrigliceridemia. Desta parece existir uma forte correlação entre hemoglobina glicada e a concentração de colesterol.

Esta correlação positiva permite supor que a hiperglicemia e a hiperlipidemia estão diretamente relacionadas com a produção de radicais livres e o consequente estresse oxidativo. Estudos revelam que, possivelmente o estresse oxidativo esteja correlacionado a níveis de glicose, onde uma parte dos lipídeos possa contribuir para o aumento do risco de doenças cardiovasculares encontradas em pacientes com alterações glicêmicas¹⁴

Os limites deste estudo são inerentes ao fato de se realizar um estudo transversal onde, todas as variáveis foram mensuradas simultaneamente, não sendo, portanto possível estabelecer relações de causa e efeito. O poder de análise na comparação entre os quatro grupos estudados se reduz já que o número de indivíduos com alterações glicêmicas sem diagnóstico prévio de diabetes foi pequeno, devido a chance de indivíduos cadastrados serem acompanhados longitudinalmente, com acesso garantido aos serviços de saúde na atenção primária. Por tratar-se de estudo transversal, onde todas as variáveis foram mensuradas simultaneamente tornam-se restritas as possibilidades de estabelecer relações de causa e efeito.

Entretanto, como o estudo buscou avaliar indivíduos sem diagnóstico de diabetes, e a HbA_{1c} não faz parte da rotina regular diagnóstica do serviço, pressupomos que o grande número de perdas não alterou as associações estudadas. Segundo nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo com população brasileira, explorando o perfil de indivíduos com hemoglobina glicada alterada, que é reconhecido hoje como um grupo que apresenta maior risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, doença cardiovascular e renal.

Entendemos que, dado ao aumento da prevalência do diabetes, frente ao crescimento e envelhecimento populacional, torna-se essencial dimensionarmos a utilização de tecnologias que potencializem o diagnóstico oportuno na população em geral, frente ao risco estabelecido do diagnóstico tardio e suas potenciais complicações.

Tornam-se essenciais estudos que permitam caracterizar diferentes relações que se estabelecem entre os níveis de A1C e os dados de glicemia, e demais variáveis que tem se constituído enquanto associações que elevam o risco aterotrombótico efetivo e a chance de doença cardiovascular.

Neste sentido, considerando a forte demanda que as doenças crônicas exercem sobre os serviços de saúde, agora já gradualmente colocados junto a muitas comunidades do país, faz-se de extrema importância que a abordagem em saúde possa produzir outros sentidos ao cuidado populacional, compreendendo os diversos espectros de vulnerabilidade, determinantes ao processo de adoecimento.

Artigo 2: Differences in HbA_{1c}: A Cross-sectional Analysis of Brazilian Public Primary Care population

Em nossas investigações avaliou-se a partir da coorte estudada que adultos de pele preta tem maiores níveis de hemoglobina glicada do que brancos. Estes achados são compatíveis com alguns estudos que revelam a presença de níveis mais elevados de HbA_{1c} em afrodescendentes, como em estudos americanos e em outras populações investigadas de outras localidades, independentemente do nível de glicemia.^{15,16} Uma questão que permanece ainda em investigação relaciona-se as possíveis repercussões desta condição quanto a um pior prognóstico futuro. Em nosso estudo, observaram-se maiores chances de alteração da HbA_{1c} em indivíduos de pele preta, seguidos dos mulatos, embora a população não branca ter correspondido a 2/3 dos indivíduos estudados.

A associação positiva do aumento de colesterol e da insulina a hemoglobina glicada alterada, em não diabéticos, também tem sido demonstrada em diferentes pesquisas, como encontrado na presente pesquisa. Contrariando estes achados elevações dos níveis de hemoglobina glicada ($\geq 5.9\%$) encontraram-se associados à redução da secreção de insulina e da sensibilidade periférica a insulina em japoneses, assim como disfunção de células beta pancreáticas. Estudos em descendentes asiáticos concluíram que o decréscimo da insulina constitui-se em anormalidade precoce do pré diabetes e do diabetes.^{17,18}

A hemoglobina glicada esteve independentemente associada à cor da pele (preta), ao colesterol total (CT), LDL-c, a insulina e ao PAI-1. Estudo realizado entre índios americanos de 45 a 74 anos, o percentual de indivíduos com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL foi maior que o percentual de indivíduos com HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (24). Já entre americanos com média de idade de 71,6 anos, a prevalência de alteração somente de HbA_{1c} foi superior àquela com alteração somente da glicemia (574/119 indivíduos)¹⁹, assim como em dinamarqueses com média de idade semelhante ao do nosso estudo, (303/150 indivíduos).

A partir dos resultados encontrados avaliamos existir maior prevalência de alteração isolada de HbA_{1c} (113/9 indivíduos). Tal diferença pode ser explicada pela frequência com que os participantes procuram os serviços de saúde (mais de 60% nos últimos três meses), facilitando a identificação precoce das alterações da glicemia. Foi verificado também que indivíduos com alteração da glicemia apresentavam um perfil de risco cardiovascular mais

acentuado, principalmente entre aqueles com alteração dos dois parâmetros, mesmo em faixas etárias mais baixas.

Borg *et al* estudando dinamarqueses com média de idade de 46 anos, mostraram que aqueles com HbA1c alterada apresentavam maior perfil de risco cardiovascular que aqueles com glicose alterada, com maior percentual de homens, de anormalidades lipídicas, e macroalbuminúria, apesar de terem menores índices de IMC e apresentarem níveis mais baixos de pressão arterial²⁰. Em espanhóis²¹, aqueles com a Hb1Ac alterada também apresentaram maior risco cardiovascular que aqueles com intolerância à glicose, no entanto, diferentemente do estudo com dinamarqueses, houve maior IMC, maior circunferência de cintura e menores níveis de HDL entre os que apresentavam HbA1c alterada. Nos dois estudos, não houve diferença significativa quanto ao CT ou ao LDL-c. Já em estudo com indivíduos americanos com média de idade de 71,6 anos o risco cardiovascular foi associado à intolerância a glicose, incluindo CT e LDL-c²². Em estudo com os participantes adultos não diabéticos de uma grande coorte americana (ARIC) o risco cardiovascular e de morte por qualquer causa apresentou maior associação com a HbA1c quando comparada com a glicemia de jejum¹².

Alguns limites a essas conclusões foram lembrados: subestimação dos níveis de HbA1 em pacientes com anemia ferropriva, com doença renal, história de abuso de álcool e interferência de variantes da hemoglobina²³. O aumento da uréia também é citada como podendo superestimar os valores da Hb1Ac²⁴.

A partir dos resultados obtidos neste estudo pode-se observar que entre não diabéticos com glicemia de jejum $< 126\text{mg/dL}$ e HbA1 $\geq 6,5\%$ em relação aos que não tinham quaisquer alterações do metabolismo da glicose, surge um perfil de risco caracterizado por maiores níveis de CT e LDL-c, insulina, PAI-1, mesmo controlando por possíveis variáveis de confundimento.

Níveis de creatinina foram baixos em ambos os grupos, não existindo também diferença nos valores da uréia, apesar de se ter realizado o controle do sexo, cor da pele e hemoglobina. A associação positiva entre PAI-1 e HbA1c foi descrita em pelo menos dois estudos^{25,26}, assim como a associação entre insulina e PAI-1²⁷. Argumenta-se que se o aumento na expressão desta molécula na parede endotelial associada à alteração do sistema fibrinolítico, causada pelo diabetes, pode contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular²⁸

Distúrbios do metabolismo da glicose aceleram o processo de aterosclerose e desempenham um papel central na patogênese de doença cardiovascular, devido ao dano endotelial. Avalia-se que maior alterações vasculares podem estar refletida pelos maiores

níveis circulantes de fatores derivados do endotélio. Estudos sugerem que a danos endotelial podem ocorrer mesmo em indivíduos na fase pré-diabética . Isto pode explicar o relato do aumento da incidência de doenças cardiovasculares doença nos dois grupos. A insulina sérica também está correlacionada a fatores hemostáticos endoteliais, em particular , parece existir uma relação forte entre os níveis de insulina, PAI-1 e HbA1c²⁹ .

Um dos questionamentos apontados frente ao papel da HbA1c no diagnóstico do diabetes é sua baixa correlação com a glicemia²³, já que parece existir de forma subjacente flutuações dos níveis de glicose plasmática associado ao decréscimo da secreção de insulina. Na amostra aqui estudada a correlação entre HbA1c e glicemia foi fraca entre aqueles que não tinham diagnóstico prévio de diabetes, mas moderada entre aqueles com diagnóstico já estabelecido, como apresentado na figura 1.

A existência de agregação familiar revela uma possível mistura complexa entre fatores genéticos e ambientais envolvidos na gênese destes resultados. Isso traduz a importância de se realizar estudos longitudinais no Brasil endereçados as alterações da hemoglobina glicada e seus impactos sobre a saúde, já que acredita-se que não exista influência determinada unicamente por fatores biológicos.

Artigo 3: Correlação entre MCP-1, HbA1c e a filtração glomerular em pacientes não diabéticos

As análises permitiram identificar associação independente entre a alteração da HbA1c ($\geq 5,7$ e $< 6,5\%$ versus $< 5,7\%$) e a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada. Buscando discutir estes resultados traremos algumas questões. Distúrbios da homeostase da glicose têm sido reconhecidos em portadores de doença renal crônica (DRC)³⁰ Em estudo de base populacional, elevações moderadas nos níveis da glicose foram associadas a anormalidades de mecanismos de antioxidação celular³¹. Evidências sugerem que a hiperglicemia crônica esteja relacionada ao aumento da produção de radicais livres, estresse oxidativo, aumento de citocinas pró-inflamatórias, assim como formação de produtos avançados de glicação (AGE) e moléculas de adesão celular, os quais parecem estar implicados na disfunção endotelial e patogênese da doença renal através de inflamação vascular aumentada e fibrose

A HbA1c é um alvo para a glico-oxidação intracelular e as reações de peroxidação que resultam na formação de produtos finais de glicação avançada^{32,33}. Acumulam-se evidências sugerindo que a inflamação crônica está relacionada ao desenvolvimento e progressão da aterosclerose nos pacientes com DRC. A presença de inflamação tem sido um achado consistente em pacientes com DRC e tem sido reconhecida como um fator de risco para doença arterial coronariana. A relação entre inflamação e doença renal crônica (DRC) parece estar estabelecida já em estágios iniciais da doença renal, onde a inflamação constitui-se como um dos principais fatores de risco no desenvolvimento e aceleração da doença aterosclerótica.

Os AGE têm sido implicados na iniciação e progressão da aterosclerose. A hiperglicemia crônica também tem sido associada ao aumento dos níveis circulantes de LDL-c oxidado, uma forma altamente aterogênica do colesterol (LDL)³¹.

A análise univariada (tabela 9), observou-se, consistentemente com outros estudos, onde a HbA1c esteve mais elevada em mulheres¹¹, em indivíduos de cor da pele preta^{11, 30} e em indivíduos com maior IMC, maior LDL-c^{11,30}, triglicerídeos¹¹ e hemoglobina.

Entretanto, encontramos associação positiva entre HbA1c, HDL-c e adiponectina, dois marcadores reconhecidamente com função antiinflamatória, os quais segundo pesquisas prévias deveriam estar diminuídos frente ao aumento da HbA1c. Existe correlação positiva entre HDL-c e adiponectina plasmática já descrita em diversos estudos^{34,35}. Em uma coorte de jovens do sexo masculino não obesos e não hipertensos, houve diminuição tanto da adiponectina, quanto do HDL-c plasmáticos com a restrição do sódio da dieta³⁶. Em terceiro lugar, a paraoxonase-1, responsável pela atividade anti-oxidante do HDL-c, tem seu metabolismo afetado apenas quando há altos índices glicêmicos, o que levaria a redução do HDL-c³⁷. Finalmente, o aumento da HbA_{1c} em indivíduos sem diabetes e com a glicemia normal em jejum leva à inflamação subclínica³⁰. No presente estudo, o consumo de sal foi positivamente associado à HbA1c, tanto na análise univariada (tabela 1), quanto na análise multivariada (tabela 10) e todos os pacientes estudados não tinham diabetes e a glicemia de jejum era inferior a 126 mg/dL. Acreditamos que o estado inflamatório dos indivíduos com alteração da HbA_{1c} pudesse ser ainda insuficiente para alterar o HDL-c e a adiponectina e o consumo mais elevado de sal poderia explicar o aumento dos dois marcadores. Embora o estudo de Krikken e colegas³⁶ não tenha testado se o aumento do consumo de sal poderia estar positivamente associado ao aumento da adiponectina e sim o contrário, essa possibilidade nos parece plausível.

Estado inflamatório de baixo grau associou-se à HbA1c alterada, observando-se maiores níveis de PCR e do PAI-1 na análise univariada (tabela 9) e do MCP-1, mesmo após

ajuste (tabela 10). O MCP-1 está elevado em diabéticos³⁸ e pacientes com doença renal³⁹. Não encontramos relatos sobre a associação entre o MCP-1 e a HbA1c.

O MCP-1 está presente nas placas ateroscleróticas⁴⁰ e sua expressão no endotélio leva às lesões iniciais da aterosclerose^{41,42} em uma cascata inflamatória, na medida em que as células endoteliais também secretam MCP-1 em resposta às citocinas. Sabe-se que as doenças glomerulares estão associadas à esclerose mesangial e são caracterizadas pela infiltração dos macrófagos nos glomérulos em estágios iniciais da doença, antes da expansão da matriz extracelular e da glomeruloesclerose⁴³, um dos mecanismos que explicam a diminuição do FGe frente ao aumento da MCP-1.

Sabanaygam *et al*⁴⁴ observaram que há uma relação linear e positiva, sem um ponto de corte definido, entre HbA1c e complicações microvasculares, incluindo doença renal crônica. Selvin *et al*¹¹ estudaram prospectivamente cerca de 10 mil adultos americanos livres de diabetes e observaram que após cerca de 14 anos de acompanhamento, os níveis de HbA1c mensurados no início do estudo foram previsores do aparecimento de DRC. Assim como Sabanaygam *et al*⁴⁴, Selvin *et al*¹¹ também não identificaram um ponto de corte significativo para previsão de DRC. No presente estudo, pacientes com HbA1c alterada apresentaram menores níveis de FGe, mesmo depois de ajuste das variáveis de confundimento.

Ibrahim *et al*⁴⁵ sugerem que a hiperglicemia esteja associada ao aumento dos níveis urinários de MCP-1, que está estreitamente relacionada à lesão renal refletida por níveis de proteinúria e filtração glomerular. Estes resultados sugerem que a hiperfiltração renal esteja associada a níveis urinários crescentes de citocinas inflamatórias onde a MCP-1 esteja envolvida na patogênese da nefropatia diabética nas suas várias fases.

É necessário ressaltar algumas limitações do presente estudo. Trata-se de um estudo transversal e não se pode garantir a antecedência das alterações da HbA1c, impedindo que se cogitem relações causais. Por outro lado, por ser uma hipótese *pós-hoc*, o tamanho da amostra não conferiu poder estatístico suficiente para se alcançar significância em várias associações, cuja inclusão no modelo poderia, teoricamente, alterar as associações observadas.

No presente estudo observou-se que a alteração da HbA1c em indivíduos não diabéticos e com glicemia de jejum <126 mg/dL esteve associada à diminuição da FGe, aumento da MCP-1 e maior índice de excreção de sódio.

A hemoglobina glicada, segundo as investigações realizadas mostrou ser um marcador subclínico de alterações metabólicas em pacientes não diabéticos e com glicemia de jejum <126 mg/dL, em especial na população de mulheres e de indivíduos com a cor da pele preta,

estando associada à diminuição da FGe. As alterações nos níveis de adiponectina e HDL-c provavelmente estão ligadas a dieta hipersódica, correlacionada positivamente com a HbA1c.

Essas observações indicam a possibilidade de se utilizar a HbA1c no intuito de se constituir grupos de risco, visando propor estratégias de intervenção precoce e assim promover a prevenção de condições que produzam alterações do metabolismo da glicose e a doença renal crônica.

REFERÊNCIAS

1. Kramer CK, Araneta MR. Comment on: Boronat et al. Differences in cardiovascular risk profile of diabetic subjects discordantly classified by diagnostic criteria based on glycated hemoglobin and oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2010; 33:2671-2673. *Diabetes Care* 2011; 34(5): e59.
2. Borg R, Vistisen D, Witte DR, Borch-Johnsen K. Comparing risk profiles of individuals diagnosed with diabetes by OGTT and HbA_{1c} The Danish Inter 99 study. *Diabet Med* 2010; 27(8): 906-10.
3. Boronat M, Saavedra P, López-Ríos L, Riaño M, Wägner AM, Nóvoa FJ. Differences in cardiovascular risk profile of diabetic subjects discordantly classified by diagnostic criteria based on glycated hemoglobin and oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2010; 33 (12):2671-3.
4. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010; 362(9):800-11.
5. Nitin S. HbA_{1c} and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J*. 2010; 51 (8): 616-22.
6. Pereira AB, Nishida SK, Mastroianni G. Como avaliar o ritmo de filtração glomerular. *J Bras Nefrol* 2006; 28 (2): 15-88.
7. Ingwall JS. Creatine and the control of muscle-specific protein synthesis in cardiac and skeletal muscle. *Circ Res* 1976; 38(1):115-23.
8. Jacobsen FK, Christensen CK & Mogensen CE. et al. Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *Br Med J* 1979; 1: 1049-50.
9. Butani L, Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Dietary protein intake significantly affects the serum creatinine concentration. *Kidney Int* 2002; 61(5):1907.
10. Shemesh O, *et al* Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*,1985; 28: 830-8.
11. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(1): 298-305.

12. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Int Med* 2008; 168: 2440–7.
13. Silbernagel G, Grammer TB, Winkelmann BR, Boehm BO, März W. Glycated hemoglobin predicts all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in people without a history of diabetes undergoing coronary angiography. *Diabetes Care* 2011; 34 (6):1355-61.
14. Giacomini MM, Hahn S, Siqueira LO. Análise de correlação do perfil lipídico e dano oxidativo em pacientes diabéticos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2013; 34(2):251-5.
15. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, Narayan KMV, Koch DD, Phillips LS. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152:770-
16. Hare MJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Söderberg S, Joonas N, Pauvaday V, Larhubarbe J, Tuomilehto J, Kowlessur S, Alberti KG, Shaw JE. Glucose-Independent Ethnic Differences in HbA1c in People without Known Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(6):1534-40.
17. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, Madsen RW, Pettitt DJ, Knowler WC, Goldstein DE. Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1994; 37: 252-6.
18. Borg R, Vistisen D, Witte DR, Borch-Johnsen K. Comparing risk profiles of individuals diagnosed with diabetes by OGTT and HbA_{1c}. The Danish Inter 99 study. *Diabet Med*. 2010; 27 (8): 906-10.
19. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141:413-20.
20. Borg R, Vistisen D, Witte DR, Borch-Johnsen K. Comparing risk profiles of individuals diagnosed with diabetes by OGTT and HbA_{1c}. The Danish Inter 99 study. *Diabet Med*. 2010; 27 (8): 906-10.
21. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2453-7.

22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 12: 405-12.
23. Soranzo N. Genetic Determinants of Variability in Glycated Hemoglobin (HbA(1c) in Humans: Review of Recent Progress and Prospects for Use in Diabetes Care. *Curr Diab Rep* 2011; 11(6): 562–569.
24. Lee, K.E, Klein BE, Klein R. Familial aggregation of components of the multiple metabolic syndrome in the Framingham Heart and Offspring Cohorts: Genetic Analysis Workshop Problem 1. *BMC Genet.* 2003;4 (suppl1):S94.
25. Simonis-Bik AM, Eekhoff EM, Diamant M, Boomsma DI, Heine RJ, Dekker JM, Willemsen G, van Leeuwen M, de Geus EJ. The heritability of HbA1c and fasting blood glucose in different measurement settings. *Twin Res Hum Genet.* 2008; 11(6):597-602.
26. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1067-72
27. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciralo PJ, Palascak MB, Joiner CH. Blood. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008;112(10):4284-91
28. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência a insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (2): 304-12.
29. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Van Oerle R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BH. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1340-5.
30. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16 (11):3411-7.
31. Menon V, Ram M, Dorn J, Armstrong D, Muti P, Freudenheim JL, Browne R, Schunemann H, Trevisan M. Oxidative stress and glucose levels in a population-based sample. *Diabet Med* 2004; 21(12):1346-52
32. Linden E, Cai W, He JC, Xue C, Li Z, Winston J, Vlassara H, Uribarri J. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation

- end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):691-8
33. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62(5):1524-38.
 34. Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Schäffler A. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes *FEBS Lett* 2003; 545(3):103-4.
 35. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* 2002;103(2):137-42.
 36. Krikken JA, Dallinga-Thie GM, Navis G, Dullaart RP. Short term dietary sodium restriction decreases HDL cholesterol, apolipoprotein A-I and high molecular weight adiponectin in healthy young men: relationships with renal hemodynamics and RAAS activation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22(1):35-41.
 37. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest.* 1995; 96(6):3005-8.
 38. Papatheodorou K, Papanas N, Papazoglou D, Gioka T, Antonoglou C, Glaros D, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 is correlated with glycemic control and peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Angiology.* 2013;64(3):223-9.
 39. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):435-41.
 40. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest.* 1991;88:1121-7.
 41. Grewal IS, Rutledge BJ, Fiorillo JA, Gu L, Gladue RP, Flavell RA, *et al.* Transgenic monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in pancreatic islets produces monocyte-rich insulinitis without diabetes. Abrogation by a second transgene expressing systemic MCP-1. *J Immunol.* 1997;159:401-8

42. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med.* 1988;318:1657-66.
43. Rovin BH, Schreiner GF. Cell-mediated immunity in glomerular disease. *Annu Rev Med.* 1991;42:25-33.
44. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(7):1279-89
45. Ibrahim S, Rashed L. Correlation of urinary monocyte chemo-attractant protein-1 with other parameters of renal injury in type-II diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(6):911-7.

CONCLUSÃO

Dentre as conclusões encontradas frente às análises efetuadas enumeramos:

1. A alteração isolada da glicemia esteve mais associada a variáveis de risco cardiovascular que a alteração isolada da HbA_{1c}.
2. Indivíduos com alterações simultâneas da glicemia e da hemoglobina glicada apresentam risco cardiovascular mais acentuado.
3. Indivíduos não diabéticos com níveis de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ em sua maioria são mulheres, indivíduos de pele preta têm maiores níveis de LDL-c, insulina e creatinina sérica, caracterizando um perfil de risco cardiovascular
4. Adultos de pele preta tem maiores índices de HbA_{1c} em comparação a indivíduos brancos e mulatos, mesmo após ajuste de variáveis de confundimento.
5. A alteração da HbA_{1c} em indivíduos não diabéticos, com glicemia de jejum < 126 mg/dL encontra-se associada à diminuição da FGe, aumento da MCP-1 e maior índice de excreção de sódio.
6. As limitações deste estudo são próprias de estudos transversais, onde a inexistência de informações prévias relativas às alterações da HbA_{1c}, impedem o estabelecimento de relações de causalidade.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2012 Set; 33 Suppl 1:S11-61.
2. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. Diabetes Care 1993; 16: 642-52.
3. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Diabetic Medicine 2000, 17: 433-40.
4. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Ann Intern Med. 2004; 141:413- 20.
5. Ikeda N, Iijima R, Hara H, Moroi M, Nakamura M, Sugi K. Glycated hemoglobin is associated with the complexity of coronary artery disease, even in non-diabetic adults. J Atheroscler Thromb 2012; 19:1066-72.
6. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, *et al.* Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010; 362:800-11.
7. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2447-53.
8. 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.
9. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, *et al.* Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. Diabetes 2011; 60(1): 298-305.
10. Bem AF; Kunde J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. J. Bras. Patol. Med. Lab 2006; 42 (3): 185-91.
11. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT, *et al.* Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation? Postgrad Med J 2010; 86: 656-62.
12. Grimsby JL, Porneala BC, Vassy JL, Yang Q, Florez JC, Dupuis J, *et al* Race-ethnic differences in the association of genetic loci with HbA1c levels and mortality in U.S. adults: the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). BMC Med Genet 2012; 27: 13-30.

13. Mostafa SA, Davies MJ, Webb DR, Srinivasan BT, Gray LJ, Khunti K. Independent effect of ethnicity on glycemia in South Asians and white Europeans. *Diabetes Care*. 2012; 35(8):1746-8.
14. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, Wong TY. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia* 2009; 52 (7):1279-89.
15. Tracey KJ The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-9.
16. Banba N, Nakamura T, Matsumura M, Kuroda H, Hattori Y, Kasai K. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2000; 58(2):684-90.
17. Murea M, Register TC, Divers J, Bowden DW et al Relationships between serum MCP-1 and subclinical kidney disease: African American-Diabetes Heart Study *BMC Nephrology* 2012,13:1-9.
18. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 228-36.
19. World Health Organization. Diabetes: the cost of diabetes. WHO fact sheet 2002; September; n. 236.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012; 33 (1): S11-61.
21. Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cadernos de Saúde Pública* 2003; 19 (1): 529-36.
22. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21 (9): 1414-31.
23. Maitra A, Abbas A.K. O sistema endócrino. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. (Ed.) *Patologia Robbins & Cotran, Bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p. 1207-82.
24. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg G. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111(11): 1448-54.
25. Fontbonne A, Freese E. Epidemiologia do diabetes tipo 2 e da resistência à insulina. In: Freese E. *Epidemiologia, políticas e determinantes das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil*. Recife: Ed. Universitária da UFPE, 2006, p.159- 75.
26. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. US Department of Health and Human Services;

- Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2002; 106: 3143- 52.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Centro Nacional para a Prevenção de Enfermidades Crônicas e Promoção da Saúde Divisão de Diabetes Aplicada - Informe 2011.
 28. Schramm JMA et al. Epidemiological transition and the study of burden of disease in Brazil. *Ciências e Saúde Coletiva* 2004; 9 (4): 897-908.
 29. Guidoni CM, Oliveira CMX, Freitas O, Pereira LRL. Diabetes Mellitus e Sistema Único de Saúde: Análise do modelo atual. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 45(1): 37-48.
 30. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36 (4) 1033-46.
 31. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/ IDF Consultation. Geneva, World Health Org, 2006.
 32. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Effectiveness of glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose, and a single post load plasma glucose level in population screening for glucose intolerance. *Am J Epidemiol* 1984;119:431- 44.
 33. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
 34. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org, 1985.
 35. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of prospective studies. *Diabetes* 1997; 46:701-10.
 36. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-86.
 37. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 38. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada - A1C. Hemoglobina Glicada. Atualização sobre hemoglobina glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. Posicionamento Oficial 3º edição 2009.

39. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
40. Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, et al. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 497 - 505.
41. Thompson TJ, Engelgau MM, Hegazy M, Ali MA, Sous ES, Badran A, Herman WH. The onset of NIDDM and its relationship to clinical diagnosis in Egyptian adults. *Diabet Med* 1996; 13: 337- 40.
42. Balkau B, Pyorala M, Shipley M, Forhan A, Jarrett RJ, Eschwège E, Pyorala K. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged non-diabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360 -7.
43. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 25:S5-S20.
44. 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.
45. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Statement on the use of hemoglobin A1C for the diagnosis of diabetes. A1C Position Statement. *Endocrine Practice*, Jacksonville 2010; 16 (2):155-6.
46. World Health Organization. Use of glycosylated hemoglobin (HbA1C) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation, Geneva, 2011.
47. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes: position statement American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2010, Alexandria, 27 (7): 91-3.
48. The DECODE Study Group. Age and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61-9.
49. The DECODA Study Group. Age and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 1770-80.
50. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. Alexandria, 2010, 33 (1): 4-10.
51. Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2002; 137: 263-72.
52. Perry RC, Shanker RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD. HbA1c Measurement Improves the Detection of Type 2 Diabetes in High-Risk Individuals With Nondiagnostic Levels of Fasting Plasma Glucose. The Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001; 24: 465-71.

53. Harris MI, Eastman RC. Early detection of undiagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1996; 276: 1261-2.
54. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman RR, Kirkman MS, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010; 375: 1365-74.
55. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): S11-S61.
56. Sociedade Brasileira de Diabetes. Métodos e critérios para o diagnóstico e classificação do diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2012-2013.
57. American Diabetes Association. The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 742-9.
58. Genuth S, ALberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, *et al.* Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160 -7.
59. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 310: 341-6.
60. Carruthers A. Facilitated diffusion of glucose. *Physiol Rev* 1990; 70: 1135-76.
61. Sacks D.B. Carbohydrate. In: Burtis, C. A; Aswood, E. R. (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; p.750-808.
62. Sacks, D.B. Hemoglobin variants and hemoglobin A1C analysis: Problem resolved? *Clin Chem* 2003; 49:1245-7.
63. Netto A P, *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 (1): 31-48
64. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA (1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275- 8.
65. Van't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010; 33 (1): 61-6.

66. Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato CB, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA1c measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabetic Med.* 2011; 28(1): 31-5.
67. Camargo JL, Gross JL. Glico-Hemoglobina (HbA1c): Aspectos Clínicos e Analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48 (4): 452-63
68. Nathan DM, et al. Translating the A1C Assay into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*; 2008 (3): 1-6.
69. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care*; 30 (1): 4 - 41.
70. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 (7):1183-97.
71. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; tentative guideline. NCCLS publication EP9-A; 1995 NCCLS Villanova, PA
72. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada - A1C. Hemoglobina Glicada. Posicionamento Oficial - 2004. A importância da hemoglobina glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais. SBD, SBEM, ALAD, SBPC e FENAD 2004.
73. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399-400.
74. Khuu HM. et al. Evaluation of a fully automated high performance liquid chromatography assay for hemoglobin A1c. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 763-7.
75. Little RR. Glycated hemoglobin standardization. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9): 1191-8.
76. Sociedade Brasileira de Diabetes. Novas Diretrizes da SBD para o controle glicêmico do diabetes tipo 2. Posicionamento n° 4, 2007: 8-10.
77. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31(1): S12- 54.
78. Andriolo A., Sumita, N M. Importancia da hemoglobina glicada no controle do diabetes *mellitus* e na avaliação de risco das complicações crônicas. *JBPML* 2008; 44 (3): 169-74.

79. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship Between Glycated Haemoglobin Levels and Mean Glucose Levels Over Time. *Diabetologia* 2007; 50 (11): 2239-44.
80. Kilpatrick ES, Rigby AS and Atkin SL. Mean Blood Glucose Compared With HbA1c in the Prediction of Cardiovascular Disease in Patients. *Diabetologia* 2008; 51(2):365-71.
81. Ceriello A., Esposito K, Piconi L., *et al.* Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2008; 57:1349- 54.
82. Monnie L, Colette, C. Glycemic Variability – Should We And Can We Prevent It? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl.2): S150- 4. mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349-54.
83. Consensus Committee Statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399 -400.
84. Sacks DB. The diagnosis of diabetes is changing: how implementation of hemoglobin A1C will impact clinical laboratories. *Clin Chem* 2009; 55: 1612-4.
85. Gomes-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas - Ramos D, Garber IL, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position Article. *Arch Med Res* 2010; 41: 302-8.
86. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM and M and Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-72.
87. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. Is haemoglobin A_{1c} a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ* 2009; 339: b 4432.
88. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT, *et al.* Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired luose regulation? *Postgrad Med J* 2010; 86: 656-62.
89. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Discordance between fasting glucose-based and hemoglobin A1c-based diagnosis of diabetes mellitus in Koreans. *Diab Res Clin Pract* 2010; 91(1): 8-10.
90. Mostafa SA, Davies MJ, Webb D, Gray LJ, Srinivasan BT, Jarvis J, *et al.* The potential impact of using glycated haemoglobin as the preferred diagnostic tool for detecting Type 2 diabetes mellitus *Diabetic Medicine* 2010; 27:762- 9.
91. Petersen PH, Jorgensen LG, Brandslund I, De Fine Olivarius N, Stahl M. Consequences of bias and imprecision inmeasurements of glucose and HbA1c for the

- diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 240: 51-60.
92. Ollerton RL, Playle R, Ahmed K, Dunstan FD, Luzio SD, Owens DR. Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22: 394-9.
 93. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, Brancati FL, Performance of A1C for the Classification and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:84-89
 94. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999 - 2004 NHANES population. *Diabetes Care* 2007; 30: 2233-5.
 95. Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, Yoshiike N, Daimon M, Oizumi T, Tajima N. Is the measurement of glycated hemoglobin A1c alone an efficient screening test for undiagnosed diabetes? Japan National Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 251-6.
 96. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD. Early Diabetes Intervention Program (EDIP) HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with non diagnostic levels of fasting plasma glucose: The early diabetes intervention program (EDIP). *Diabetes Care* 2001; 24: 465-71.
 97. Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato CB, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA1c measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabetic Med.* 2011; 28(1):31-5.
 98. Borg R, Vistisen D, Witte DR, Borch-Johnsen K. Comparing risk profiles of individuals diagnosed with diabetes by OGTT and HbA_{1c}. *The Danish Inter 99 study.* *Diabet Med.* 2010; 27 (8): 906-10.
 99. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J.* 2010; 51(8): 616-22.
 100. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004; 19:1175- 80.
 101. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al.; DESIR Study Group. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006; 29: 1619-25.
 102. Inoue K, Matsumoto M, Kobayashi Y The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predicts type 2 diabetes in Japanese workers. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 451-8.
 103. Cheng P, Neugaard B, Foulis P, Conlin PR Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (1): 610-5.

104. Lu ZX, Walker KZ, O'Dea K, et al. HbA1c for screening and diagnosis of type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care* 2010; 33: 817 - 9.
105. American Association of Clinical Endocrinologists Board of Directors and American College of Endocrinologists Board of Trustees. American Association of Clinical Endocrinologists /American College of Endocrinologists statement on the use of hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes. *Endocrine Pract* 2010; 16: 155- 6.
106. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, Madsen RW, Pettitt DJ, Knowler WC, Goldstein DE. Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1994; 37: 252-6.
107. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL . A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665-73.
108. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 12: 405-12.
109. Kilpatrick ES. The rise and fall of HbA1c as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia* 2012; 12: 2089-91.
110. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141:413-20.
111. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1910-6.
112. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643- 53.
113. Singleton JR, Smith AG, Russel JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867-73.
114. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
115. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data *Ann Intern Med.* 2011; 154 (5):303-9.

116. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, Selvin E. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2010; 59: 2020-6.
117. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322:15-8.
118. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assay for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47: 153-63
119. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004; 112:126 -8.
120. Sumita N. M.; Andriolo A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *J Bras Patol* 2008; 44(3): 169-74.
121. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, Bonini-Domingos CR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias e populações diferenciadas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2000; 2(2): 111-21.
122. Azevedo ES; Alves AF, Silva MC, Souza MG, Lima AM, Azevedo WC. Distribution of abnormal hemoglobins and glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in 1200 school children of Bahia, Brazil. *Am J Phys Anthropol* 1980; 53: 509-12.
123. Adorno EV; Couto FD, Moura Neto JP, Menezes JF, Rêgo M, Reis MG, Gonçalves MS. Hemoglobinopathies in newborns from Salvador, Bahia, Northeast Brazil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21 : 292-8
124. Roberts, W.L.; Chiasera, J.M.; Ward-Cook, K.M. Glycohemoglobin results in samples with hemoglobin C or S Trait: a comparison of four test systems. *Clin Chem* 1999; 45:906-9.
125. Weykamp CW, Penders TJ, Muskiet FA, van der Slik W. Influence of hemoglobin variants and derivatives on glycohemoglobin determinations, as investigated by 102 laboratories using 16 methods. *Clin Chem* 1993; 39 (8): 1717-23.
126. National Glycohemoglobin Standardization Program NGSP. HbA1c Assay Interferences. HbA1c methods: effects of variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and elevated fetal hemoglobin (HbF). Disponível em: <http://www.ngsp.org/interf.asp>. Acesso em: dez. 2012.
127. Chatterjee N, Kalaylioglu Z, Carroll R.J. Exploiting gene-environment independence in family-based case-control studies: increased power for detecting associations, interactions and joint effects. *American Journal Epidemiology* 2000; 151(11):1121-31.

128. Chor D, Lima CRA. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(5): 1586-94.
129. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, Narayan KMV, Koch DD, Phillips LS. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152:770-7.
130. Herman WH, Dungan KM, Wolffenbuttel BH, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1689-94.
131. Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D et al. Distribution of HbA1c levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2002; 25:1326 –30.
132. Kirk JK, D'Agostino RA, Bell RA, Passmore LV, Bonds DE, Karter AJ, Narayan KMV: Disparities in HbA1c levels between African Americans and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29:2130 - 6.
133. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez MG, Brenneman T, Barrett-Connor E. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2007; 30 (10): 2453-7.
134. Hare MJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Söderberg S, Joonas N, Pauvaday V, Larhubarbe J, Tuomilehto J, Kowlessur S, Alberti KG, Shaw JE. Glucose-Independent Ethnic Differences in HbA1c in People without Known Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(6):1534-40.
135. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800-11.
136. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med* 2011; 154(5):303-9.
137. Herman WH, Cohen RM. Hemoglobin A1c: teaching a new dog old tricks. *Ann Intern Med* 2010; 152: 815- 7.
138. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008; 112: 4284-91.
139. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health* 1997; 18: 341-78.
140. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S1-S246.

141. Zatz R, Romão J E, Noronha IL. Nephrology in Latin America, with special emphasis on Brazil. *Kidney International* 2003; 63: 131- 4.
142. Dronavalli S, Duka I, Bakris G. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2008; 4(8): 444-52.
143. Raptis AE, Viberti G Pathogenesis of diabetic nephropathy *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (2): 424-37.
144. Zintzaras E, Stefanidis I. Association between the GLUT1 gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2005; 50(2): 84-91.
145. Corrêa FHS, Nogueira VG, Clemente ELS, Bevilacqua MF, Gomes MB. Avaliação da microalbuminúria em indivíduos não diabéticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2006; 50 (3): 472-480.
146. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Int Med* 2008; 168: 2440-7.
147. Selvin E, Ning Y, Steffes MW et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 298-305.
148. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 113-9.
149. Hernandez D, Gil AE, Bernal-Lopez MR, Mancera-Romero J, et al. Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population. *BMC Nephrology* 2013, 14:151.
150. Tracey KJ The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-9.
151. Cottone S, Lorito MC, Riccobene R, Nardi E, Mulè G, Bscemi S, *et al.* Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Nephrol* 2008; 21(2): 175-9.
152. Noronha IL, Fujihara C, Zatz R. The inflammatory component in progressive renal disease – are interventions possible? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 363-8.
153. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, Raj DS Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int* 2007; 72: 549–556.
154. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology* 2006; 11(1): 36-41.

155. Sharp PS, Rainbow S, Mukherjee S. Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med* 2003; 20(7): 575-9.
156. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004; 53(2): 131-42.
157. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(6): 940-6.
158. Wu JT, Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta*. 2006; 366: 74-80.
159. Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(6): 662-8.
160. Elmarakby AA, Sullivan J. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovascular Therapeutics* 2012; 30: 49–59.
161. Ha H, Yu MR, Choi YJ, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappa B activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 894–9.
162. Wong CK, Ho AW, Tong PC, Yeung CY, Kong AP, Lun SW, *et al*: Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Exp Immunol* 2007, 149:123–31.

ANEXO - Comitê de Ética e Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro

Herbert Praxedes - Coordenador Geral

Médico

Alair Augusto S.M.D. dos Santos

Médico

Ana Beatriz Monteiro Fonseca

Estatística

Delton Ricardo Soares Meirelles

Advogado

Denise Mafra

Nutricionista

José Carlos Carraro Eduardo

Médico

José Paravidino de Macedo Soares

Médico

Maria de Fátima Lopes Braga

Nutricionista

Maria Nazareth Cerqueira Pinto

Médica

Miriam Fátima Zaccaro Scelza

Cirurgiã Dentista

Nívia Valença Barros

Assistente Social

Paulo Roberto Mattos da Silva

Psicólogo

Paulo Sérgio Faitanin

Filósofo

Regina Helena Saramago Peralta

Médica

Regina Lúcia de Oliveira Caetano

Farmacêutica

Renato Augusto Moreira de Sá

Médico

Rosa Leonôra Salerno Soares

Médica

Rosângela Arrabal Thomaz

Bióloga

Rosiléa Said Amazonas

Representante dos Usuários

Simone Cruz Machado

Enfermeira

Wilson da Costa Santos

*Farmacêutico*CEP CMM/HUAP nº 220/05

Do: Coordenador do CEP CMM/HUAP

A(o) Sr.(a) Pesquisador(a):

Assunto: Parecer sobre Projeto de Pesquisa

Sr.(a) Pesquisador(a)

Informo a V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina / Hospital Universitário Antônio Pedro, constituído nos termos da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Título do Projeto:

“Projeto Camélia: projeto cardio-metabólico-renal familiar em Niterói. Uma abordagem integrada e prospectiva da população adscrita ao Programa Médico de Família de Niterói”

Pesquisador Responsável:

Maria Luiza Garcia Rosa

Pesquisadores Colaboradores:

Gilberto Perez Cardoso, Edna Massae Yokoo, Jocemir Ronaldo Lugon, Rubens Antunes da Cruz Filho, Vânia Matos Fonseca e Verônica Alcoforado

Data: 03/02/2006

Parecer: *Aprovado*

Atenciosamente,

Prof. Herbert Praxedes
Coordenador