

O Papel da Hemoglobina A1c no Rastreamento de Intolerância à Glicose e da Diabetes Tipo 2 em Crianças e Adolescentes Obesos



The Role of Haemoglobin A1c in Screening Obese Children and Adolescents for Glucose Intolerance and Type 2 Diabetes

Júlia GALHARDO^{1,2}, Julian SHIELD^{2,3}
Acta Med Port 2015 May-Jun;28(3):307-315

RESUMO

Introdução: Em 2012, um comité internacional de peritos em diabetes aconselhou a hemoglobina glicada como teste de rastreio de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 no adulto e em idade pediátrica. O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade deste exame numa população de crianças e adolescentes obesos, maioritariamente de etnia caucasiana.

Material e Métodos: Foram recrutados 226 doentes [índice de massa corporal z-score $3,35 \pm 0,59$, 90% caucasianos, 55% do sexo feminino, idade mediana de 12,3 (âmbito: 8,9 – 17,6) anos] referenciados à consulta de obesidade pediátrica de um hospital terciário, com critérios para rastreio de diabetes mellitus tipo 2. Situações de hemoglobinopatia ou de alteração da sobrevivência eritrocitária foram excluídas. Todos os indivíduos foram submetidos a uma prova de tolerância à glicose oral e à medição da hemoglobina glicada.

Resultados: Segundo a prova de tolerância à glicose oral, 13 (4,9%) eram pré-diabéticos e nenhum diabético. De acordo com a hemoglobina glicada, 32 seriam pré-diabéticos (29 falsos-positivos) e um diabético (falso positivo, sendo este, na realidade, apenas intolerante à glicose). Por outro lado, 10 pré-diabéticos não seriam identificados (falsos-negativos). A área sob a curva *receiver operator characteristic analysis* da hemoglobina glicada foi 0,59 (IC 95% 0,40 - 0,78), confirmando a sua reduzida capacidade de discriminação para pré-diabetes. Mais promissoras foram as áreas sob as curvas *receiver operator characteristic analysis* da glicemia em jejum (0,76; IC 95% 0,66 - 0,87), *homeostasis model assessment for insulin resistance* (0,77; IC 95% 0,64 - 0,90) e razão triglicéridos:colesterol HDL (0,81; IC 95% 0,66 - 0,96).

Discussão: Em Pediatria, particularmente em populações maioritariamente caucasianas, a hemoglobina glicada parece ser uma má ferramenta para diagnóstico de pré-diabetes.

Conclusão: Pelo exposto, parece-nos prematura a utilização da hemoglobina glicada com fins diagnósticos até um maior número de estudos estar disponível. O *homeostasis model assessment for insulin resistance* e a razão triglicéridos:colesterol HDL demonstraram uma maior exatidão diagnóstica, podendo ser calculados com base numa amostra única em jejum.

Palavras-chave: Adolescente; Criança; Diabetes Mellitus Tipo 2; Hemoglobina A Glicosilada; Intolerância à Glucose; Obesidade; Obesidade Pediátrica; Rastreio.

ABSTRACT

Introduction: In 2012, an international expert committee in diabetes wrote in favor of screening adult and paediatric patients for glucose intolerance and type 2 diabetes using glycated haemoglobin. The aim of this study was to evaluate glycated haemoglobin utility as a screening tool in a young obese mainly Caucasian population.

Material and Methods: Children [(n = 266), body mass index z-score 3.35 ± 0.59 , 90% Caucasian 90%, 55% female, median age 12.3 (range: 8.9 - 17.6) years old] recently referred to a tertiary hospital-based obesity clinic underwent a routine oral glucose tolerance test and glycated haemoglobin measurement. Exclusion criteria: abnormal forms of haemoglobin and conditions linked to increased erythrocyte turnover.

Results: The oral glucose tolerance test diagnosed 13 (4.9%) subjects as prediabetic but none as diabetic. According to glycated haemoglobin, 32 would be prediabetic (29 false positives) and one would be diabetic (when he was only glucose intolerant). On the other hand, 10 prediabetic patients would not have been identified (false negatives). Glycated haemoglobin receiver operator characteristic analysis area under the curve was 0.59 (CI 95% 0.40 - 0.78), confirming its reduced capacity to identify prediabetes. Better results were achieved when calculating receiver operator characteristic analysis area under the curve for fasting glucose (0.76; CI 95% 0.66 - 0.87), homeostasis model assessment for insulin resistance (0.77; CI 95% 0.64 - 0.90) and triglycerides:HDL cholesterol ratio (0.81; CI 95% 0.66 - 0.96).

Discussion: In Paediatric populations, especially when mainly Caucasian, glycated haemoglobin does not seem to be a useful screening tool for prediabetes.

Conclusion: For this reason, it would appear premature to advise it as a diagnostic tool until significantly more data is available. Homeostasis model assessment for insulin resistance and triglycerides: HDL cholesterol have higher precision and can be calculated using a fasting blood sample.

Keywords: Adolescent; Child; Diabetes Mellitus, Type 2; Glucose Intolerance; Haemoglobin A, Glycosylated; Mass Screening; Obesity; Pediatric Obesity.

1. Unidade de Endocrinologia Pediátrica e Diabetes. Hospital de Dona Estefânia. Centro Hospitalar de Lisboa Central. Lisboa. Portugal.

2. Department of Clinical Sciences. Institute of Child Life & Health. University of Bristol. Bristol. Reino Unido.

3. Paediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism Unit. Bristol Royal Hospital for Children. University Hospitals Bristol – NHS Foundation Trust. Bristol. Reino Unido.

✉ Autor correspondente: Júlia Galhardo. juliagalhardo@gmail.com

Recebido: 13 de Maio de 2014 - Aceite: 06 de Maio de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

INTRODUÇÃO

Na última década, a obesidade pediátrica alcançou valores epidêmicos a nível mundial. Vários estudos têm revelado que, na Europa, o excesso de peso afeta cerca de 22% das crianças dos 5 aos 9 anos (6% das quais é obesa) e 16% dos adolescentes (4% dos quais são obesos).¹⁻³ Por outro lado, também o incremento anual de sobrecarga ponderal tem vindo a acelerar, tendo sido calculado que em 2010 a União Europeia contaria já com seis milhões de jovens obesos e 26 milhões com excesso de peso.⁴

À semelhança do adulto, também nesta faixa etária a adiposidade visceral está diretamente associada a hiperinsulinemia e a resistência à insulina, sendo um fator de risco major para o desenvolvimento precoce de diabetes mellitus tipo 2 (DM₂).⁵ Na verdade, estima-se que 20 mil jovens obesos europeus tenham DM₂ (incidência de aproximadamente 0,2 a 0,5/100 000/ano) e que 400 mil apresentem intolerância à glicose (IG).⁶ Por outro lado, sabe-se que, em idade pediátrica, situações de comorbilidade surgem mais precocemente do que no adulto: cerca de dois anos após o diagnóstico. Assim, é fundamental que os centros de saúde e os serviços de pediatria revejam a sua capacidade de prevenir, diagnosticar e tratar precocemente a obesidade e a DM₂, para que, nas próximas décadas, seja possível evitar um aumento substancial de doenças cardiovasculares e de subsequente morte precoce no jovem adulto.⁷

Os doentes com DM₂ podem ser assintomáticos, não apresentando poliúria ou polidipsia, e, assim, a sua identificação implica um rastreio laboratorial. Neste sentido, é recomendado pela Associação de Diabetes Americana (ADA) a medição da glicemia em jejum ou a realização de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) em todos os jovens obesos em risco.⁵ Estes exames, além de requererem jejum (impossibilitando frequentemente uma avaliação oportuna), são ainda afetados por flutuações agudas nos níveis de glicose e por mudanças recentes no estilo de vida.

Por estes motivos, e após revisão de inúmeros estudos que demonstravam uma forte correlação entre os níveis de HbA1c e o aparecimento de retinopatia, em Julho de 2009 um comité internacional de peritos em diabetes (membros da Associação de Diabetes Americana, da Associação Europeia Para o Estudo da Diabetes e da Federação Internacional de Diabetes) propôs a possibilidade da sua substituição pela medição isolada da HbA1c. Todavia, tratou-se de uma deliberação com nível E de evidência e baseada apenas em estudos realizados em adultos. Para além de ultrapassar as desvantagens descritas, a HbA1c encontra-se melhor padronizada, apresenta menor variabilidade biológica e menor instabilidade pré-analítica, sendo ainda um melhor índice de exposição glicémica global e, por conseguinte, do risco de futuras complicações.⁸ Porém, este exame é pouco útil em todas as situações clínicas que possam afetar a glicosilação da hemoglobina e/ou a sobrevivência eritrocitária, nomeadamente: gravidez, hemoglobinopatias, anemia, transfusão recente e determinados fármacos. Há ainda que ter em atenção a existência de uma considerável

heterogeneidade étnica/racial e etária.⁹⁻¹¹

Não obstante, no início de 2012, o mesmo comité deliberou novas linhas de orientação, nas quais a utilização da HbA1c se encontra formalmente incluída. Assim, é atualmente recomendado o rastreio de todos os doentes púberes ou com idade superior a 10 anos, que apresentem índice de massa corporal (IMC) superior ao P85 para o sexo e idade e pelo menos dois dos seguintes fatores de risco: familiar em 1º ou 2º grau com DM₂, mãe com diabetes gestacional no decurso dessa gravidez, raça não caucasiana ou sinais/condições associadas a insulinoresistência (leve para a idade gestacional, acantose *nigricans*, hipertensão arterial, dislipidemia ou síndrome do ovário poliquístico). Poderá ser utilizada a medição dos níveis de HbA1c, a glicemia em jejum ou a PTGO, devendo, em caso de normalidade, o exame ser repetido a cada três anos. Deverão ser considerados pré-diabéticos os doentes com HbA1c entre 5,7 e 6,4% e diabéticos se igual ou superior a 6,5%.¹²

Desde o pré-anúncio destas novas orientações, têm sido publicados vários artigos com base em populações adultas oriundas de diferentes partes do Globo. As várias conclusões apresentadas têm sido discordantes, possivelmente pela heterogeneidade demográfica, pelo uso de diferentes níveis de *cut-off* de HbA1c e pela comparação desta com diferentes testes considerados *gold standard*.¹³⁻²⁰

A nível pediátrico, e tanto quanto é do nosso conhecimento, foram apenas publicados quatro estudos, todos eles de origem americana. Destes, os dois que salientam a utilidade do rastreio com a HbA1c apresentam uma amostra que em cerca de três quartos é constituída por indivíduos hispânicos e afro-americanos, que conhecidamente apresentam maior risco de disglucemia.^{21,22} Os restantes dois salientam que a HbA1c não só apresenta uma baixa capacidade de discriminação, como a utilização pediátrica dos valores de corte recomendados claramente subestima a prevalência de pré-diabéticos e diabéticos nesta faixa etária.^{23,24}

Assim, e tendo em consideração a pouca informação sobre o papel deste exame no diagnóstico de pré-diabetes e diabetes na população pediátrica obesa e ainda a importância do fator étnico nos níveis de glicosilação da hemoglobina, estes resultados não parecem poder ser extrapolados para países europeus maioritariamente caucasianos.

Objetivos

Testar a HbA1c como ferramenta de rastreio para pré-diabetes e DM₂, numa população pediátrica obesa de alto risco, num país de etnia maioritariamente caucasiana. Foi também averiguada a utilidade diagnóstica da glicemia em jejum, do HOMA-IR e da razão TG:cHDL.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo transversal foi desenvolvido num hospital pediátrico britânico de nível terciário. Durante o primeiro semestre de 2012, foram recrutados todos os novos doentes referenciados à consulta de obesidade pediátrica

($IMC > P_{98}$), que cumprissem os critérios atualmente recomendados para rastreio de DM_2 .¹³ Critérios de exclusão: gravidez; intolerância à glicose ou diabetes conhecidas; medicação crónica, nomeadamente hipoglicemiantes; hemoglobinopatia ou outras condições associadas a alteração da sobrevida eritrocitária. O protocolo de estudo foi aprovado pelo United Bristol Hospitals Trust Research Ethics Committee (Ref^a: 04/Q2006/9). O consentimento informado foi assinado pelos adolescentes ou, no caso de crianças mais pequenas, pelos pais. Nesta última situação, foi ainda obtida permissão escrita pelos doentes.

Avaliação clínica e exames laboratoriais

Os doentes foram observados em regime de hospital de dia, após 12 horas de jejum. O peso (kg) e a estatura (cm) foram determinados até ao valor decimal com uma balança e um estadiómetro SECA (Reino Unido). A percentagem de gordura corporal foi medida com recurso ao Tanita Bioimpedance Monitor Model BC-418 MA (Japão).

Realizada a avaliação clínica, foi inserido um cateter venoso periférico para doseamento de glicose, insulina, HbA1c e perfil lipídico. De seguida, os doentes ingeriram uma solução padronizada de glicose (1,75 g/Kg, com máximo de 75 g), tendo sido efetuadas colheitas sanguíneas para determinação da glicemia e da insulinemia a cada 30 min, durante duas horas.

Os níveis de glicose foram determinados através do método hexocínase/desidrogenase da glicose-6-fosfato. A insulina plasmática foi avaliada por imunoensaio. A HbA1c foi medida através de um ensaio NGSP, com a utilização de anticorpo monoclonal anti-HbA1c humana. Estes três parâmetros bioquímicos, assim como o perfil lipídico, foram determinados com recurso ao Roche Cobas Mira Plus Chemistry Analyser (Suíça).

Definições e cálculos

A PTGO foi adotada como *gold standard*: a pré-diabetes foi diagnosticada por glicemia às duas horas entre 7,8 mmol/L (140 mg/dL) e 11,0 mmol/L (199 mg/dL), enquanto a DM_2 foi definida por valores $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL). Na avaliação da utilização da HbA1c como exame diagnóstico, foi definida pré-diabetes para níveis entre 5,7% e 6,4% e diabetes para valores $\geq 6,5\%$. Para a glicemia em jejum, foi estabelecida a categoria de pré-diabetes para valores de 5,6 mmol/L (100 mg/dL) a 6,9 mmol/L (125 mg/dL) e de diabetes quando $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL).¹³ A área sob a curva da glicose foi calculada com recurso à fórmula trapezoidal: $AUC = 0,25 \times [\text{glicose em jejum} + 2 \times (\text{glicose aos 30 min}) + 2 \times (\text{glicose aos 60 min}) + 2 \times (\text{glicose aos 90 min}) + \text{glicose aos 120 min}]$. O índice de resistência à insulina foi calculado como $HOMA-IR = [\text{insulina em jejum } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glicose em jejum } (\text{mg/dL})] / 405$, tendo sido considerado significativo sempre que $\geq 4,5$. A razão TG:cHDL foi considerada elevada quando $\geq 3,0$.

Para diferentes valores de corte da HbA1c foram calculadas a sensibilidade (probabilidade de um doente ter teste positivo), especificidade (probabilidade de um não-doente

ter teste negativo), valores preditivos positivo (probabilidade de um indivíduo com teste positivo estar doente) e negativo (probabilidade de um indivíduo com teste negativo não estar doente) e *likelihood ratio* positiva (razão entre a sensibilidade e 1-especificidade) e analisada a respetiva curva ROC. Através do cálculo dos mesmos parâmetros, foi ainda avaliada a utilidade diagnóstica da glicemia em jejum, do HOMA-IR e da razão TG:cHDL.

Análise estatística

Toda a análise estatística foi realizada com recurso ao SPSS 14.0 para Windows. As variáveis com desvio positivo (HbA1c, insulina, HOMA-IR, triglicérideos, colesterol e razão TG:cHDL) foram transformadas logaritmicamente (\log_{10}), sendo utilizada a média geométrica e o âmbito na sua descrição. Os restantes resultados são referidos como média \pm desvio padrão. Após classificação dos doentes, e de acordo com os resultados da PTGO, as variáveis foram comparadas com recurso aos testes Qui-quadrado e *t*-Student. As relações bivariadas foram avaliadas através do coeficiente de correlação de Pearson. Para todos os testes foi usado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

No total, foram avaliados 266 doentes com idade mediana de 12,3 anos (âmbito: 8,9 a 17,6 anos), 147 (55,3%) dos quais do sexo feminino. No que respeita à etnia, 240 (90,2%) eram caucasianos, 22 (8,3%) negros e os restantes apresentavam etnia mista. Relativamente à história familiar, 215 (80,8%) tinham obesos no núcleo familiar e 74 (27,8%) possuíam familiares em 1^o/2^o grau com DM_2 . As mães de 15 (5,6%) doentes desenvolveram diabetes gestacional e 11 (4,1%) indivíduos nasceram pequenos para a idade gestacional. A média dos *z-scores* do IMC foi $3,35 \pm 0,59$ enquanto a da percentagem de gordura corporal foi $2,84 \pm 0,61$. A percentagem média de gordura central foi $36,51 \pm 8,06\%$. De acordo com a classificação de Tanner, 106 (39,9%) eram pré-púberes, 108 (40,6%) púberes e os restantes pós-púberes. A acantose *nigricans* estava presente em 77 (28,9%) casos e, de acordo com o HOMA-IR, 71 (26,7%) eram resistentes à insulina (coexistindo as duas situações em 32 indivíduos). Vinte e cinco (9,4%) doentes eram hipertensos e 87 (32,7%) apresentavam dislipidemia (37 com hipercolesterolemia, 22 com hipertrigliceridemia e 28 com ambas as condições). A SOP estava presente em duas (0,01%) jovens. Na totalidade da amostra, a mediana da HbA1c foi 5,2% (âmbito: 4,1 a 6,9%), tendo sido observada uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,026$, IC 95% 0,002 - 0,024) entre a média geométrica dos caucasianos (5,25%; âmbito: 4,10 a 6,30%) e a dos não caucasianos (5,43%; âmbito: 4,70 a 6,90%).

De acordo com a PTGO, 253 (95,1%) doentes eram normoglicémicos e 13 (4,9%) pré-diabéticos, não tendo sido encontrado qualquer caso de DM_2 . Na Tabela 1 são comparadas as características demográficas, auxológicas e laboratoriais destes dois grupos, salientando-se o fato de não terem sido observadas diferenças significativas no que

Tabela 1 - Dados demográficos, auxológicos e laboratoriais, de acordo com a classificação glicémica da PTGO

	Normal n = 253 (95,1%)	Pré-diabetes n = 13 (4,9%)	Valor p	IC _{95%}	
Idade (anos) (mediana, âmbito)	12,23 (8,92 a 17,63)	13,16 (9,05 a 17,46)	0,18	-2,94 a 0,56	
Sexo feminino	136 (53,8%)	11 (84,6%)	0,04	0,03 a 0,44	
Caucasianos	228 (90,1%)	12 (92,3%)	0,62	-0,24 a 0,10	
História familiar de DM₂	67 (26,5%)	7 (53,8%)	0,04	0,02 a 0,51	
História de DM gestacional	7 (2,8%)	8 (61,5%)	< 0,001	0,33 a 0,80	
Pequeno para a idade gestacional	5 (2,0%)	7 (53,8%)	< 0,001	0,27 a 0,75	
Estádio pubertário	Pré-púbere	103 (40,7%)	3 (23,1%)	0,48	-0,42 a 0,54
	Púbere	101 (39,9%)	7 (53,8%)		
	Pós-púbere	49 (19,4%)	3 (23,1%)		
Acantose nigricans	73 (28,9%)	4 (30,8%)	0,59	-0,17 a 0,29	
IMC z-score (média ± DP)	3,35 ± 0,60	3,37 ± 0,45	0,91	-0,35 a 0,31	
Gordura central (%) (média ± DP)	36,43 ± 8,16	38,26 ± 5,64	0,48	-6,99 a 3,32	
Glicose (média ± DP)	Jejum (mmol/L)	4,59 ± 0,42	4,98 ± 0,41	0,001	0,16 a 0,63
	2h (mmol/L)	5,91 ± 0,92	8,42 ± 0,43	<,0,001	2,34 a 2,80
	AUC (mmol/L x min)	13,17 ± 1,92	16,88 ± 2,01	<,0,001	2,63 a 4,79
Insulina (média geométrica, âmbito)	Jejum (µUI/mL)	14,72 (0,60 a 14,93)	28,37 (5,0 a 71,0)	0,008	0,08 a 0,49*
	30 min (µUI/mL)	75,23 (3,41 a 86,62)	137,84 (54,10 a 368,0)	0,015	0,19 a 1,74*
HOMA-IR (média geométrica, âmbito)		2,99 (0,12 a 10,68)	6,26 (1,07 a 11,0)	0,003	0,11 a 0,53*
	≥ 4,5	80 (31,6%)	10 (76,9%)	0,001	0,17 a 0,61
Hb A1c (%) (média geométrica, âmbito)		5,25 (4,10 a 6,30)	5,43 (4,70 a 6,90)	0,06	-0,03 a 0,01*
	≥ 5,7	29 (11,7%)	3 (23,1%)**	0,21	-0,04 a 0,39
Triglicédeos (mmol/L) (média geométrica, âmbito)	1,08 (0,30 a 3,20)	1,78 (0,80 a 3,90)	< 0,001	0,10 a 0,33*	
Colesterol (média geométrica, âmbito)	cTotal : cHDL	3,46 (1,60 a 6,30)	4,19 (2,50 a 6,70)	0,005	0,02 a 0,14*
	cLDL (mmol/L)	2,38 (1,0 a 4,70)	2,21 (1,10 a 3,40)	0,42	-0,04 a 0,11*
TG: cHDL (média geométrica, âmbito)		0,92 (0,17 a 2,70)	1,75 (0,47 a 4,33)	< 0,001	0,13 a 0,44*
	≥ 3,0	4 (1,6%)	2 (15,4%)	0,027	0,02 a 0,41

DP – desvio-padrão; * As médias e os IC_{95%} foram calculados após transformação logarítmica dos valores; ** Um doente, atendendo ao valor da HbA1c, seria erradamente classificado como diabético.

respeita à idade, etnia, estágio pubertário, IMC e percentagem de gordura central.

Como esperado, a hemoglobina glicada correlacionou-se positivamente com a AUC da glicose ($R^2 = 0,158$, $p < 0,001$, IC 95% 0,046 a 0,081), com a PTGO ($R^2 = 0,064$, $p < 0,001$, IC 95% 0,003 a 0,010) e com a glicemia em jejum ($R^2 = 0,021$, $p = 0,017$, IC 95% 0,002 a 0,017) (Fig. 1). Todavia, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as médias geométricas da HbA1c dos normoglicémicos e dos pré-diabéticos ($p = 0,06$, IC 95% - 0,03 a 0,01) (Tabela 1). Por outro lado, se utilizarmos a HbA1c para classificação de pré-diabetes, teremos 29 falsos positivos e 10 falsos negativos (havendo ainda um caso de pré-diabetes mal classificada como diabetes).

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e *likelihood ratio* positiva da HbA1c, para o diagnóstico de pré-diabetes com valor de corte de 5,7%, foram respetivamente: 23,08%, 88,54%, 9,38%, 95,73% e 2,01. Para este exame, a área sob a curva ROC foi 0,59 (IC 95% 0,40 a 0,78), evidenciando a sua falta de capacidade de discriminação (Fig. 2).

Por outro lado, a glicemia em jejum ($R^2 = 0,192$, $p < 0,001$, IC 95% 0,068 a 0,112), o HOMA-IR ($R^2 = 0,042$, $p = 0,001$, IC 95% 0,016 a 0,060) e a razão TG:cHDL ($R^2 = 0,024$, $p = 0,017$, IC 95% 0,001 a 0,013) também se correlacionaram de forma positiva com a AUC da glicose. Além disso, e contrariamente ao observado para a hemoglobina glicada, nestes três parâmetros não só se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos normoglicémico e pré-diabético (Tabela 1), como uma maior discriminação diagnóstica demonstrada pelas suas curvas ROC (Fig. 2). As sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos e negativos e *likelihood ratio* positivas dos vários testes, para diferentes valores de corte, encontram-se resumidos na Tabela 2.

DISCUSSÃO

Um dos principais obstáculos ao rastreio oportuno de intolerância à glicose em populações de risco assintomáticas tem sido a necessidade de colher sangue em jejum para medição da glicemia ou para a PTGO.^{25,26} A determinação da HbA1c, que pode ser realizada a qualquer hora do dia, parecia ser uma alternativa simples e eficiente, sendo especialmente promissora numa faixa etária em que o jejum é mais difícil de cumprir.¹² Na realidade, um inquérito realizado a pediatras e médicos de família americanos revelou um aumento no número de rastreios levados a cabo pelos serviços de saúde primários, após a recomendação da ADA.²⁷

Todavia, e como foi referido anteriormente, na elaboração destas novas normas de orientação clínica não foram tidos em consideração quaisquer estudos em crianças ou adolescentes, sendo os valores de *cut-off* extrapolados dos adultos. Como é sabido, um teste de rastreio, além de execução simples, oportuna e económica, quer-se sobretudo sensível, de forma a não deixar escapar indivíduos doentes. Porém, nos estudos realizados por Lee et al e Nowicka et al é salientada a necessidade de ser utilizado um valor diagnóstico de diabetes inferior ao 6,5% preconizado (entre 5,8 e 6,3%) para se obter uma sensibilidade aceitável a um teste de rastreio e minimizar o número de falsos-negativos.^{23,24}

A curva ROC do nosso estudo (AUC 0,59, IC 95% 0,40 a 0,78) vem confirmar que para a deteção de pré-diabetes a sensibilidade do valor recomendado (5,7%) é ainda pior, à semelhança dos resultados obtidos nos dois estudos referidos anteriormente: AUC 0,53, IC 95% 0,39-0,67 e AUC 0,60, IC 95% 0,56-0,65. Para conseguirmos uma sensibilidade aceitável, seria necessário utilizar um *cut-off* mínimo de 5,3%, que é ainda inferior ao 5,5% proposto nos mesmos estudos.^{23,24} Esta redução dos valores-limite da HbA1c pode representar, por um lado um maior risco de complicações associadas à hiperglicemia em idade jovem (traduzida

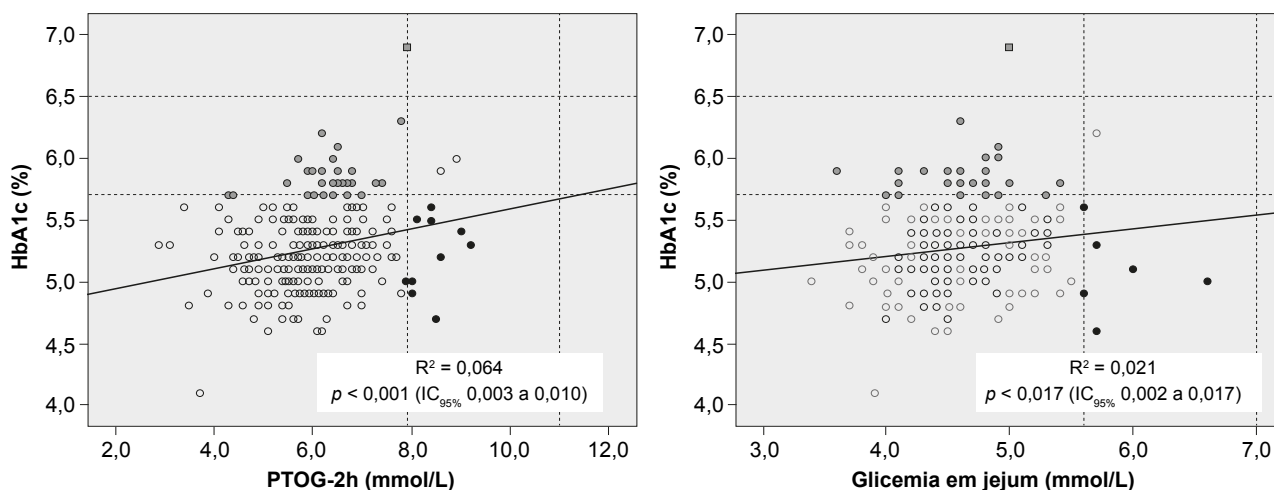


Figura 1 - Distribuição da HbA1c em função da PTGO e da glicemia em jejum. A análise de regressão linear foi realizada após transformação logarítmica (\log_{10}) dos valores de HbA1c.

As linhas a tracejado representam os valores de corte recomendados para os diagnósticos de pré-diabetes e de DM₂. * Falsos positivos para pré-diabetes; * Falso diabético; • Falsos negativos para pré-diabetes.

Tabela 2 - Características dos vários testes relativamente ao diagnóstico de pré-diabetes, para diferentes *cut-offs*

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor Preditivo Positivo (%)	Valor Preditivo Negativo (%)	Likelihood Ratio Positiva
HbA1c (%)					
3,1	100	0	5	-----	1,00
4,4	100	1	5	100	1,01
4,8	92	4	5	90	0,96
5,0	85	15	5	95	1,00
*5,3	62	53	6	96	1,32
•5,7	23	89	9	96	2,01
5,9	23	96	23	96	5,75
6,1	8	99	30	95	8,00
6,3	8	100	100	95	-----
Glicemia em jejum (mmol/L)					
2,4	100	0	5	-----	1,00
3,7	100	1	5	100	1,01
4,0	100	4	5	100	1,04
4,5	100	39	8	100	1,64
*4,7	77	61	9	98	1,97
5,0	46	84	13	97	2,88
5,3	31	93	19	96	4,43
•5,6	8	98	17	95	4,00
5,7	8	99	30	95	8,00
7,6	0	100	-----	95	-----
HOMA-IR					
0,1	100	0	5	-----	1,00
1,1	100	11	6	100	1,12
3,5	92	53	9	99	1,96
4,0	85	61	10	99	2,18
*4,5	77	67	11	98	2,33
5,0	69	75	13	98	2,76
5,8	54	80	12	97	2,70
7,6	46	88	17	97	3,83
8,2	39	90	17	97	3,90
9,5	31	96	29	96	7,75
11,0	0	100	-----	95	-----
TG:cHDL					
0,2	100	0	5	-----	1,00
0,5	91	11	5	96	1,02
1,0	82	61	10	98	2,10
1,3	73	74	13	98	2,81
2,0	64	92	30	98	8,00
*2,3	27	96	26	96	6,75
•3,0	18	98	32	96	9,00
3,4	9	98	19	95	4,50
3,7	9	99	32	95	9,00
4,2	0	100	-----	95	-----

• Valor de corte recomendado na literatura; * Valor de corte otimizado.

pelo seu aparecimento mais precoce face ao adulto) e, por outro, uma maior variabilidade fisiológica nesta faixa etária (por exemplo, de acordo com os níveis de hemoglobina, a velocidade de glicosilação ou o estágio pubertário).²⁸

Por outro lado, a sensibilidade de um teste diagnóstico é tanto maior quanto maior for a prevalência da doença em estudo na população-alvo. Este fenómeno pode explicar a disparidade do comportamento da HbA1c como ferramenta de rastreio em estudos com amostras maioritariamente hispânicas e afro-americanas (com maior prevalência de intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2), relativamente aos que, como nós, se basearam em amostras de predomínio caucasiano.²¹⁻²⁴

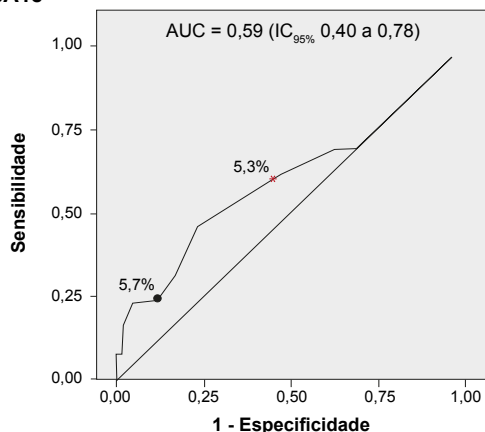
As estratégias de rastreio têm ainda que ter em consideração o peso económico inerente aos testes utilizados. Sobre este assunto, um estudo americano recente, englobando 2.5 milhões de crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos, revelou que a utilização da HbA1c, com os valores de corte propostos pela ADA, não só é pouco efetiva (apenas cerca de 33% dos casos foram identificados) mas também a menos eficaz (custo por cada caso identificado: \$938 para pré-diabetes e \$571 344 para diabetes, contra \$390 e \$312 224 da OGTT, respetivamente).²⁹

Pelo elevado risco cardiometabólico, nos doentes com obesidade extrema (IMC > 3 z-score) deve determinar-se inicialmente a resistência à insulina e o perfil lipídico.³⁰ No nosso estudo, o HOMA-IR e a razão TG:cHDL, além de apresentarem uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos normoglicémico e pré-diabético, mostraram curvas ROC mais promissoras que a da HbA1c e a da glicemia em jejum: AUC 0,77, IC95% 0,64 - 0,90 e AUC 0,81, IC 95% 0,66 - 0,96, respetivamente. Apesar de continuarem a exigir jejum, numa única amostra podem ser determinados os vários parâmetros em causa, sem os inconvenientes da PTGO e com a vantagem de contribuírem ainda para a avaliação da possível presença de síndrome metabólica.

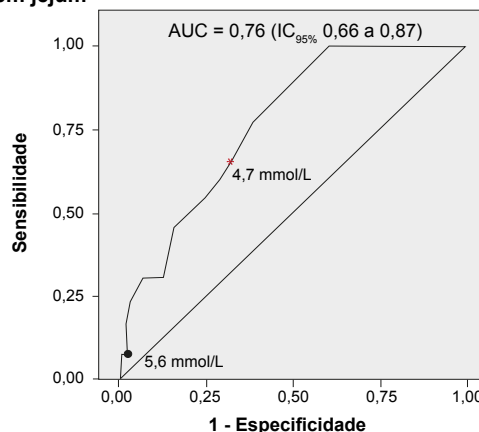
Aspetos fortes e fracos do estudo

Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo pediátrico europeu a avaliar a utilidade da HbA1c numa amostra que, apesar de ser de conveniência, traduziu a prevalência étnica relativa da população em causa. De entre outros aspetos positivos, destacamos o número razoável de doentes estudados e a avaliação sistemática e simultânea da HbA1c e da PTGO.

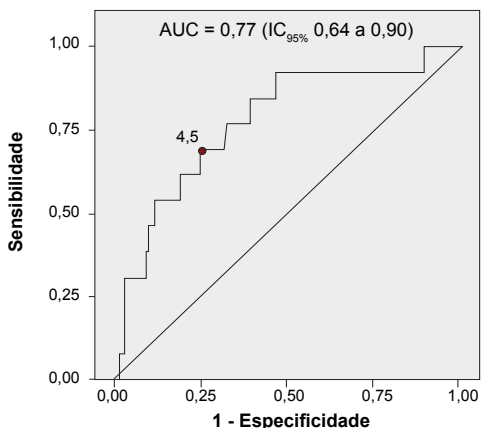
HbA1c



Glicemia em jejum



HOMA-IR



TG:cHDL

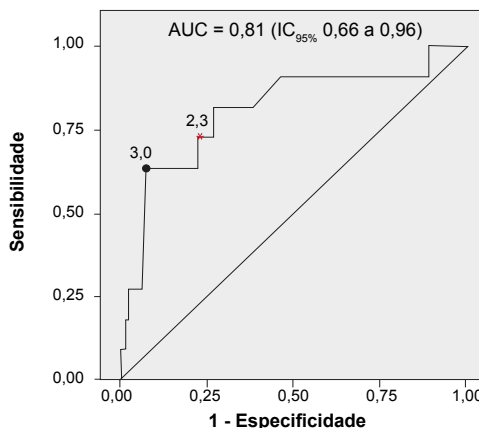


Figura 2 - Curvas ROC da HbA1c, da glicemia em jejum, do HOMA-IR e da razão TG:cHDL para diagnóstico de pré-diabetes, usando a PTGO como gold standard. A Sensibilidade representa a proporção de verdadeiros positivos, enquanto (1-Especificidade) traduz a proporção de falsos positivos.

• Valor de corte recomendado na literatura; * Valor de corte otimizado (menor distância ao canto superior esquerdo). Na curva de distribuição do HOMA-IR, estes dois valores coincidem.

Como principal limitação, referimos o fato de não termos diagnosticado qualquer caso de diabetes. Contudo, tendo em consideração que nos Estados Unidos o estudo SEARCH for Diabetes in Youth, utilizando o mesmo *gold standard* apresentou uma prevalência de 0,02 %, tal seria expectável.³¹ Por outro lado, de acordo com a ADA, são necessários dois testes positivos para o diagnóstico de diabetes ou pré-diabetes. Todavia, apesar de o ideal ter sido a realização de duas OGTT em cada indivíduo, pelo inconveniente que traria para os doentes e pelo encargo financeiro acrescido tal não foi possível. Porém, muitos outros estudos, incluindo o Diabetes Prevention Program e o Screening for Impaired Glucose Tolerance classificaram o estado glicémico dos doentes com base também em apenas um exame.^{32,33}

CONCLUSÃO

Pelo exposto, em Pediatria, a adoção generalizada da HbA1c como método principal de rastreio, pelo menos com os valores de corte atualmente propostos para os adultos, parece-nos prematura e perigosa, uma vez que irá atrasar a deteção de crianças e adolescentes já pré-diabéticos, limitando e desperdiçando uma oportunidade de intervenção precoce e sujeitando-os ao risco inerente a um estado de hiperglicemia crónica, o qual se tem vindo a revelar superior ao do adulto. São portanto necessários muitos mais estudos pediátricos prospetivos que permitam otimizar os valores de *cut-off* em diferentes idades e etnias e entender

melhor o papel da HbA1c na predição de comorbilidades diabéticas no jovem obeso.

Até lá, sugerimos que se utilize numa primeira abordagem o HOMA-IR e a razão TG:cHDL para excluir os indivíduos com glicemia adequada. Nos restantes doentes o seu estado glicémico poderá ser confirmado através da PTGO.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS / CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram que o protocolo de estudo foi revisado e aprovado pelo United Bristol Hospitals Trust Research Ethics Committee (UK National Research Ethics Service, Refª: 04/Q2006/9). Toda a informação clínica foi codificada e guardada numa base de dados da Universidade de Bristol, protegida por códigos de acesso.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a Lurdes Lopes a sua colaboração na revisão do texto final.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesses.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Nenhum dos autores recebeu qualquer tipo de remuneração. Todos os exames laboratoriais foram realizados no contexto de rotina clínica, sem qualquer despesa adicional.

REFERÊNCIAS

- Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev*. 2003;4:195-200.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5:S4-104.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1:11-25.
- Jackson-Leach R, Lobstein T; IASO International Obesity TaskForce. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1:26-32.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381-9.
- Jackson-Leach R, Lobstein T; IASO International Obesity TaskForce. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1:33-41.
- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362:485-93.
- The 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.
- Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al. Racial and ethnic differences in hemoglobin A1c among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2007;30:2756-8.
- Mongia SK, Little RR, Rohlfing CL, Hanson S, Roberts RF, Owen WE, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. *Clin Chem*. 2005;51:776-8.
- Albright ES, Ovalle F, Bell BD. Artificially low hemoglobin A1c caused by use of dapsone. *Endocr Pract*. 2002;8:370-2.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35: S11-63.
- van't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population. *Diabetes Care*. 2010;33:61-6.
- Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010;33:95-7.
- Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2010;33:101-3.
- Selvin E, Zhu H, Brancati FL. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in U.S. *Diabetes Care*. 2009;32:828-33.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-11.
- Davidson MB, Schriger DL. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: Implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:415-21.
- Mazurek JA, Hailpern SM, Goring T, Nordin C. Prevalence of hemoglobin A1c greater than 6.5% and 7.0% among hospitalized patients without known diagnosis of diabetes at an urban inner city hospital. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1344-8.
- Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: A community-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2832-5.
- Shah S, Kublaoui BM, Oden JD, White PC. Screening for type 2 diabetes in obese youth. *Pediatrics*. 2009;124:573-9.
- Brar PC, Mengwall L, Franklin BH, Fierman AH. Screening obese children and adolescents for prediabetes and/or type 2 diabetes in pediatric practices: a validation study. *Clinical Ped*. 2014;53:771-6.
- Lee JM, Gebremariam A, Wu EL, LaRose J, Gurney JG. Evaluation of nonfasting tests to screen for childhood and adolescent dysglycemia. *Diabetes Care*. 2011;34:2597-602.

24. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldenberg R, et al. Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34:1306-11.
25. Rhodes ET, Finkelstein JA, Marshall R, Allen C, Gillman MW, Ludwig DS. Screening for type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: attitudes, barriers and practices among pediatric clinicians. *Ambul Pediatr*. 2006;6:110-4.
26. Anand SG, Mehta SD, Adams WG. Diabetes mellitus screening in pediatric primary care. *Pediatrics*. 2006;118:1888-95.
27. Lee JM, Eason A, Nelson C, Kazzi NG, Cowan AE, Tarini BA. Screening practices for identifying type 2 diabetes in adolescents. *J Adolesc Health*. 2014;54:139-43.
28. TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:159-67.
29. Wu EL, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr*. 2013;167:32-9.
30. Viner RM, White B, Barrett T, Candy DC, Gibson P, Gregory JW, et al. Assessment of childhood obesity in secondary care: OSCA consensus statement. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;97:98-105.
31. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2006;118:1510-8.
32. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
33. Phillips LS, Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, et al. Glucose challenge test screening for prediabetes and undiagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1798-807.

Júlia GALHARDO, Julian SHIELD

O Papel da Hemoglobina A1c no Rastreamento de Intolerância à Glicose e da Diabetes Tipo 2 em Crianças e Adolescentes Obesos

Acta Med Port 2015;28:307-315

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

