

Associação Entre Glicose Média Estimada e Glicose Plasmática em Jejum em Adultos em Seguimento Ambulatorio

Association Between Estimated Average Glucose and Fasting Plasma Glucose in Outpatient Adults

R. Bettencourt-Silva^{1,2,3}, E. Costa⁴, M.J. Teles^{2,4,5}, M. Faria⁴, M.F. Almeida⁴, J. Queirós¹, D. Carvalho^{1,2,3}, J.T. Guimarães^{2,4,5}

1 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

2 - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

3 - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto, Porto, Portugal.

4 - Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

5 - Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Resumo

Introdução: A determinação da hemoglobina glicada (HbA1c) é uma forma indireta de estimar a glicemia média, mas os valores de glicose plasmática em jejum (GPJ), HbA1c e glicose média estimada (GME) podem ser muito discordantes.

Objetivo: Avaliar a associação entre GME e GPJ numa população seguida em ambulatorio e possíveis fatores interferentes.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo de 24380 adultos com doseamento simultâneo de hemoglobina, HbA1c e GPJ. A GME foi calculada pela fórmula $28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7$.

Resultados: A GME e a GPJ apresentaram uma correlação fortemente positiva ($r=0,711, p<0,001$). Na análise multivariada, ajustando para possíveis fatores de confundimento, a GPJ, idade, hemoglobina, eritrócitos, ureia, taxa de filtração glomerular, triglicérides, ferro e ferritina foram preditores significativos da GME. Este modelo permitiu explicar 55% da GME, sendo a GPJ o melhor preditor positivo ($\beta=0,657$). Por cada aumento de 1 mg/dL na GPJ houve um aumento de 0,530 mg/dL na GME, mantendo constantes as outras variáveis.

Conclusão: Sendo a GPJ um forte preditor da GME, as discrepâncias persistentes entre estas variáveis deverá ser alvo de análise pelos profissionais de saúde. Apresentar o valor de GME aos doentes diabéticos e discutir com eles a relação entre GPJ e GME poderá melhorar a educação e adesão terapêuticas.

Palavras-chave: hemoglobina glicada, glicose plasmática em jejum, glicose média estimada, diabetes

Abstract

Background: The glycated hemoglobin (HbA1c) measurement is an indirect way to estimate average glucose, but values of fasting plasma glucose (FPG), HbA1c and estimated average glucose (eAG) may be very discordant.

Aim: To evaluate the association between eAG and FPG in an outpatient population and possible interfering factors.

Methods: Retrospective observational study of 24380 adults with simultaneous measurement of hemoglobin, HbA1c and FPG. eAG was calculated by the formula $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$.

Results: FPG and eAG presented a strongly positive correlation ($r=0.711; p<0.001$). In multivariate analysis, adjusting for potentially confounding factors, FPG, age, hemoglobin, erythrocytes, urea, glomerular filtration rate, triglycerides, iron and ferritin were significant predictors of eAG. This model allowed to explain 55% of eAG, with FPG being the best positive predictor ($\beta=0.657$). For each increase of 1 mg/dL in FPG there was an increase of 0.530 mg/dL in eAG, keeping constant the other variables.

Conclusion: Since FPG is a strong predictor of eAG, persistent discrepancies between these variables should be analyzed by health professionals. To report eAG values to diabetic patients and to discuss with them the relationship between FPG and eAG could improve therapeutic education and adherence.

Keywords: glycated hemoglobin, fasting plasma glucose, estimated average glucose, diabetes

CORRESPONDENCE

Rita Bettencourt Silva
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Centro Hospitalar São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
Telemóvel: + 351 919 394 081
E-mail: ritabettsilva@gmail.com

Recebido/Received: 05/02/2018; Aceite/Accepted: 15/03/2018.

> INTRODUÇÃO

A determinação da hemoglobina glicada (HbA1c) é usada para diagnóstico da diabetes *mellitus* (DM) e para monitorização do controlo glicémico ⁽¹⁾, estando fortemente associada a complicações crónicas associadas à DM ^(2,3). A HbA1c foi identificada como um subtipo de hemoglobina (Hb) A em 1966 e dois anos depois Rahbar descobriu que estava elevada em pessoas com DM ⁽⁴⁾. Apenas nas décadas seguintes este parâmetro foi progressivamente adquirindo o estatuto de marcador mais importante de controlo glicémico. Os estudos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT, 1993) ⁽²⁾ e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS, 1998), ⁽³⁾ muito importantes na área da diabetologia, estabeleceram a HbA1c como um marcador prognóstico para complicações relacionadas com a DM nos doentes com DM tipo 1 e tipo 2, respetivamente. A partir de 2010, a *American Diabetes Association* (ADA) passou a recomendar a HbA1c também como método de diagnóstico de DM ⁽⁵⁾ e pré-DM. ⁽⁶⁾

A HbA1c forma-se em dois passos através da glicação não enzimática da Hb A. O primeiro passo é a formação de uma aldimina instável (A1c lábil ou pré-A1c), uma reação reversível entre o grupo carbonil da glicose e a valina N-terminal da cadeia β da Hb. A formação da A1c lábil é diretamente proporcional à concentração de glicose sanguínea. Durante a circulação dos glóbulos vermelhos, uma parte da A1c lábil é convertida para formar uma cetoamina estável, a HbA1c ⁽⁷⁾. O seu doseamento é um método indireto para estimar a glicemia média nos 90-120 dias anteriores ao doseamento, tempo que corresponde à semivida média dos eritrócitos. Todos os eritrócitos circulantes contribuem para o valor de HbA1c, mas os níveis de glicemia mais recentes (do mês precedente) contribuem substancialmente mais que os níveis mais antigos. ⁽⁸⁾ Os laboratórios devem usar métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) ⁽⁹⁾, rastreáveis à referência do DCCT ⁽²⁾ e calibrados de acordo com a padronização da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) ^(10,11).

O *A1c-Derived Average Glucose study* (ADAG) foi um estudo multicêntrico internacional em 507 indivíduos (com e sem DM) que permitiu determinar a relação entre HbA1c e glicose média estimada (GME). ⁽¹²⁾ Através da utilização de monitorização contínua de glicose (MCG) e automonitorização da glicose capilar (AMGC), foi determinada a equação de regressão linear: $GME \text{ (mg/dL)} = 28,7 \times HbA1c \text{ (\%)} - 46,7$ ($r^2 = 0,84$, $p < 0,0001$), permi-

tindo estimar a glicemia média a partir dos valores de HbA1c. A calculadora automática está disponível no site da ADA (https://professional.diabetes.org/diapro/glyucose_calc).

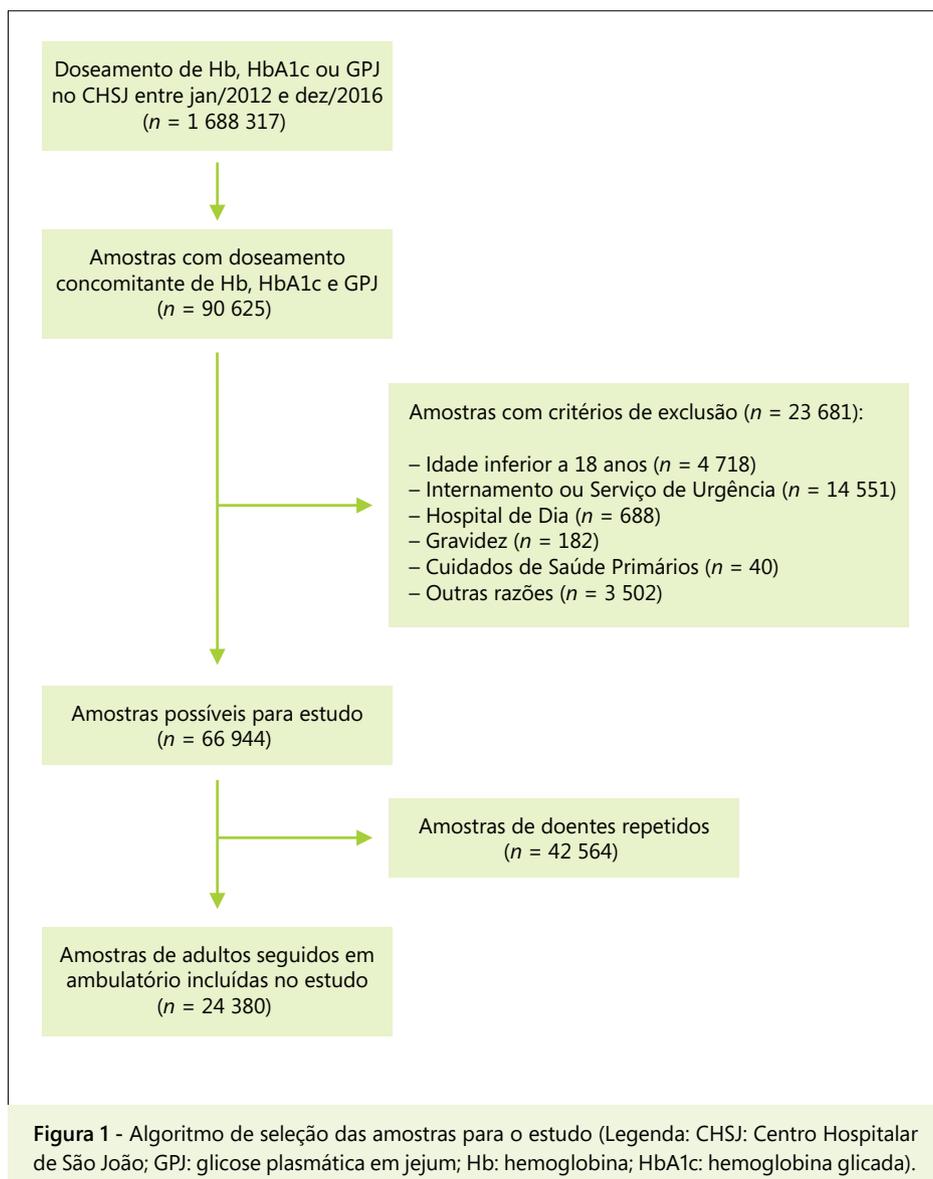
Em indivíduos adultos seguidos em ambulatório é expectável que haja uma forte associação entre a glicose plasmática em jejum (GPJ) e a GME. A noção de que os valores de GPJ são, por vezes, muito discordantes dos valores de HbA1c e da GME estimulou a realização do presente estudo. Vários fatores podem interferir no doseamento da glicemia e da HbA1c. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre GPJ e GME numa população de indivíduos adultos em seguimento ambulatório no nosso hospital e averiguar possíveis fatores interferentes.

> MATERIAL E MÉTODOS

As *guidelines Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) ⁽¹³⁾ foram utilizadas para elaborar este artigo.

1. Desenho do Estudo, Participantes e Seleção da Amostra

Estudo observacional retrospectivo de adultos com seguimento em ambulatório no Centro Hospitalar de São João (CHSJ). Os dados foram obtidos através do programa de gestão global de laboratórios *Clinidata*[®] do Serviço de Patologia Clínica. Foram encontrados 1 688 317 estudos analíticos com doseamento de Hb, HbA1c ou GPJ entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2016. Apenas as amostras com doseamento simultâneo destes três parâmetros foram consideradas para análise. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: idade inferior a 18 anos, gravidez, amostras provenientes do internamento, Hospital de Dia, Serviço de Urgência e Cuidados de Saúde Primários e outras razões (por exemplo, amostras obtidas no âmbito de projetos de investigação). A utilização destes fatores de exclusão teve como objetivo minimizar a interferência de fatores como doença aguda, hiperglicemia de stress, ausência de jejum, alteração do intervalo de referência de acordo com a idade ou circunstância ou situações de previsível alteração do *turnover* eritrocitário. Dado a existência de vários doseamentos nos mesmos doentes, apenas a última amostra de cada doente foi incluída na análise, num total de 24 380 adultos incluídos. O algoritmo de seleção das amostras para o estudo está representado na Figura 1. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do CHSJ.



2. Variáveis e Avaliação Laboratorial

a) HbA1c e Glicose Média Estimada

O doseamento de HbA1c foi efetuado em sangue colhido em tubos com anticoagulante k3-EDTA. Foi utilizado o analisador automático *Bio-Rad® VARIANT™ II TURBO HbA1c Kit 2.0*. Foi utilizado o método de cromatografia líquida de alta resolução por troca catiónica (*High Performance Liquid Chromatography – Cation Exchange, HPLC-CE*)⁽⁷⁾, rastreável e calibrado de forma aferida aos métodos de referência do NGSP⁽⁹⁾ e da IFCC^(10,11). O método está certificado pelo NGSP como tendo rastreabilidade documentada ao método de referência do DCCT.⁽²⁾ O equipamento fornece o resultado de HbA1c bem como o cromatograma correspondente. A observação

adequada do cromatograma permite excluir erros e anomalias na separação das frações e detectar frações anómalas que conduzam à suspeita de uma hemoglobinopatia. A área do pico da HbA1c é calculada utilizando um algoritmo de Gauss exponencialmente modificado (que exclui a A1c lábil e Hb carbamílada da área da A1c). O Controlo de Qualidade Interno é realizado diariamente mediante a análise de dois níveis de controlo *Lyphochek Diabetes Control da Bio-Rad®*. O laboratório participa num programa de comparação interlaboratorial internacional (*Bio-Rad® Unity*) com possibilidade de avaliação mensal. Os critérios de validação de resultados obedecem às indicações do fabricante, bem como aos procedimentos e normas implementadas no Serviço de Patologia Clínica do CHSJ. As circunstâncias que cursam com alteração do tempo de semivida dos eritrócitos (como anemia hemolítica, policitemia, pós-esplenectomia) ou da percentagem de reticulócitos (hemorragia, hemólise, deficiência ou terapêutica com eritropoietina) podem alterar o doseamen-

to de HbA1c.⁽¹⁴⁾ A gravidez e a diálise podem diminuir os níveis de HbA1c, enquanto a idade avançada e o défice de ferro podem aumentá-los. As hemoglobinopatias podem ter efeitos variáveis no doseamento da HbA1c, mas as variantes mais frequentes de Hb não têm interferência no método utilizado⁽¹⁴⁾. A Hb fetal, bilirrubina sérica, triglicédeos e a HbA1c lábil podem interferir no método mas apenas em concentrações muito elevadas⁽⁷⁾. A Hb carbamílada (aumentada nos doentes com insuficiência renal por ligação da ureia à Hb) não interfere no método utilizado⁽¹⁵⁾. A GME (em mg/dL) foi calculada através da fórmula: $28,7 \times \text{HbA1c} (\%) - 46,7$ ¹².

b) Glicose Plasmática em Jejum

A determinação quantitativa da GPJ foi efetuada no au-

toanalizador *Beckman Coulter*[®] AU 5400 pelo método da hexoquinase. A colheita de sangue em jejum é realizada por punção venosa utilizando tubos com gel separador de forma a permitir a separação das células após centrifugação do soro. Dessa forma, é potenciada a estabilidade dos compostos a analisar e permitida a reutilização e conservação do tubo primário. Para minimizar a perda de glicose, a centrifugação deve ser efetuada tão breve quanto possível. Os valores extremos de Hb, bilirrubina, triglicerídeos e ascorbato podem interferir no método, em alguns casos até 10% ⁽⁷⁾. A imprecisão deste método é inferior a 3%.

c) Outras Análises

O valor de Hb foi avaliado nos autoanalisadores hematológicos *Sysmex XE-5000*[®] ou *Sysmex XE-2100 D*[®]. A união da Hb ao reagente lauril sulfato de sódio (SLS) forma o complexo SLS-Hb que é medido por espectrofotometria (medida da absorvância a 540 nm por colorimetria fotoelétrica). Os valores de referência da Hb utilizados para a população adulta foram 13 a 17 g/dL para o sexo masculino e 12 a 16 g/dL para o sexo feminino. A presença de anemia foi definida para valores de Hb inferiores a 13 g/dL e 12 g/dL no sexo masculino e feminino, respetivamente. A contagem de eritrócitos foi avaliada utilizando o reagente *Cellpack*[®] (diluyente) e *Cellsheath*[®] (fluido envolvente) para analisar a quantidade e tamanho dos eritrócitos pelo método focagem hidrodinâmica (impedância eléctrica com detecção de corrente direta).

O doseamento da creatinina sérica foi efetuado nos autoanalisadores *Beckman Coulter*[®] AU 5400 pelo método de Jaffé compensado (reduzindo a interferência proteica), aferido ao método de referência *Isotopic Dilution Mass Spectroscopy* (IDMS). A ureia foi avaliada no mesmo equipamento pelo método ultravioleta cinético da urease. A taxa de filtração glomerular (TFG) em mL/min/1,73 m² foi estimada usando a fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD): $175 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{idade (anos)}^{-0,203} \times 0,742$ (se sexo feminino) $\times 1,212$ (se Afro-Americano). A doença renal crónica (DRC) foi classificada em cinco categorias de acordo com a TFG¹⁶: estágio 1 (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m², normal ou elevada), estágio 2 (DRC ligeira, TFG entre 60 e 89 mL/min/1,73 m²), estágio 3 (DRC moderada, TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73 m²), estágio 4 (DRC grave, TFG entre 15 e 29 mL/min/1,73 m²) e estágio 5 (DRC terminal, TFG < 15 mL/min/1,73 m² ou a efetuar diálise).

Nos autoanalisadores *Beckman Coulter*[®] AU 5400 foram também determinados os triglicerídeos (ensaio enzimá-

tico colorimétrico), ferro (método colorimétrico após dissociação da transferrina) e ferritina (ensaio imunoturbidimétrico).

A calibração, a configuração do processo analítico e o controlo de qualidade de todos os parâmetros bioquímicos referidos e executados nos autoanalisadores *Beckman Coulter*[®] AU 5400 estão em conformidade com as especificações do fabricante e com os procedimentos preconizados pelo Serviço de Patologia Clínica do CHSJ. O controlo de qualidade interno executa-se diariamente, utiliza dois níveis de controlo (normal e patológico) para todos os parâmetros referidos. As cartas de Controlo de Qualidade são verificadas e mantidas de modo cumulativo nos próprios equipamentos. A avaliação externa de qualidade realiza-se com uma periodicidade quinzenal mediante a participação no Programa *Rando External Quality Assessment Scheme* (RIQAS).

3. Análise Estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como frequência absoluta e percentagem e as variáveis contínuas como média e desvio padrão (DP). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis. Para comparar os valores de HbA1c, GME e GPJ entre diferentes grupos, foi utilizado para variáveis categóricas o teste de Qui-quadrado (seguido do teste de Bonferroni se necessário) e para variáveis contínuas o teste t para amostras independentes (comparação entre dois grupos) e o teste One-Way ANOVA (comparação entre três ou mais grupos, ajustado para o método de Bonferroni quando o modelo ANOVA foi estatisticamente significativo). O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre duas variáveis contínuas. A correlação de Pearson foi considerada muito fraca ($r = 0-0,19$), fraca ($r = 0,20-0,39$), moderada ($r = 0,40-0,59$), forte ($r = 0,60-0,79$) e muito forte ($r = 0,80-1,00$). A comparação entre os valores dos coeficientes de correlação de cada grupo foi realizada por transformação de Fisher (r para z). Para avaliar se a GPJ e outros parâmetros eram preditores da GME foi utilizada a regressão linear simples e modelos de regressão linear múltipla. A análise estatística foi efetuada com o software *IBM-SPSS Statistics*[®] para Windows, versão 20 (Armonk, New York). Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

> RESULTADOS

De um total de 24 380 indivíduos incluídos no estudo, 55,9% eram do sexo feminino e a média de idade era

59,96 ± 15,97 anos. Relativamente ao perfil glicémico, a população apresentou GPJ média de 115,56 ± 47,76 mg/dL e HbA1c média de 6,25 ± 1,31% (que correspondia a uma GME de 132,71 ± 37,45 mg/dL), havendo 6 757 indivíduos (25,7%) com GPJ ≥ 126 mg/dL e 7 470 (30,6%) com HbA1c ≥ 6,5%. As características da população estudada estão representadas no Quadro I.

Os indivíduos do sexo masculino, com idade igual ou superior a 65 anos, com anemia e aqueles que apresentavam DRC estágio 3 ou 4 apresentaram valores significativamente superiores de HbA1c, GME e GPJ com $p < 0,001$ para todas as comparações entre os grupos (Quadro II). Os indivíduos do sexo masculino apresentavam uma média de idade superior, maior prevalência de anemia e estádios mais avançados de DRC.

Encontrámos uma correlação fortemente positiva entre os valores de GPJ e GME ($r = 0,711$, $p < 0,001$). O coeficiente de correlação das duas variáveis foi superior no sexo feminino ($z = 6,391$; $p < 0,001$), nos indivíduos com idade inferior a 65 anos ($z = 11,293$; $p < 0,001$) e na ausência de anemia ($z = 13,53$; $p < 0,001$) (Quadro III). O coeficiente de correlação era significativamente inferior à medida que o estágio de DRC progredia.

Na análise univariada, a GPJ ($B = 0,558$, $p < 0,001$), a idade ($B = 0,467$, $p < 0,001$), o número de eritrócitos ($B = 1,513$, $p < 0,001$), a creatinina ($B = 1,476$, $p < 0,001$), a ureia ($B = 0,175$, $p < 0,001$), triglicérides ($B = 0,072$, $p < 0,001$) e a ferritina ($B = 0,003$, $p = 0,035$) estavam positivamente associados à GME e o sexo feminino ($B = -5,923$, $p < 0,001$), a Hb ($B = -0,986$, $p < 0,001$), a TFG ($B = -0,150$, $p < 0,001$) e o ferro sérico ($B = -0,161$, $p < 0,001$) tinham uma associação negativa à variável em estudo (Quadro IV – A). Na análise univariada a variação da GPJ permitiu explicar 50% da variação da GME ($r^2 = 0,506$); as restantes variáveis explicaram menos de 1% desta variação. A equação de regressão linear simples que melhor expressa a associação encontrada entre a GPJ e a GME foi: $GME \text{ (mg/dL)} = 68,254 + GPJ \text{ (mg/dL)} \times 0,558$. O diagrama de dispersão das variáveis é apresentado na Figura 2.

De modo a avaliar os vários fatores preditores da GME ajustando para vários fatores confundidores, utilizámos um modelo de regressão linear múltipla. Na análise multivariada, após ajustar o modelo para covariáveis de relevo, as variáveis em análise, à exceção do sexo, permaneceram preditores significativos da GME (Quadro IV – B). Este modelo de regressão multivariada permitiu explicar 55% da GME ($r = 0,742$, $r^2 = 0,551$, $p < 0,001$). Contudo, salienta-se que o contributo explicativo da GPJ ($\beta = 0,657$; $p < 0,001$) foi muito superior a todas as outras variáveis incluídas. Foi demonstrada uma associação

Quadro I - Características demográficas, perfil glicémico e outros parâmetros analíticos da população estudada.

População estudada (n = 24 380)	
Dados demográficos	
Idade, anos; média ± DP	59,96 ± 15,97
Sexo feminino, n (%)	13 622 (55,9)
Perfil glicémico	
GPJ, mg/dL; média ± DP	115,56 ± 47,76
GME, mg/dL; média ± DP	132,71 ± 37,45
HbA1c, %; média ± DP	6,25 ± 1,31
Outros parâmetros analíticos	
Hb, g/dL; média ± DP	13,49 ± 1,75
Eritrócitos, milhões/mm ³ ; média ± DP	4,53 ± 0,56
Presença de anemia, n (%)	5222 (21,4)
Creatinina, mg/dL; média ± DP	1,09 ± 1,17
Ureia, mg/dL; média ± DP	50,92 ± 34,08
TFG, mL/min/1,73 m ² ; média ± DP	85,75 ± 36,58
TG, mg/dL; média ± DP	134,05 ± 104,26
Ferro, µg/dL; média ± DP	79,64 ± 35,00
Ferritina, ng/mL; média ± DP	181,62 ± 256,49

Legenda: DP, desvio padrão; GME, glicose média estimada; GPJ, glicose plasmática em jejum; Hb, hemoglobina; HbA1c, hemoglobina glicada; TFG, taxa de filtração glomerular; TG, triglicérides.

positiva entre a GPJ e a GME independente de outros fatores; por cada aumento de 1 mg/dL na GPJ houve um aumento de 0,530 mg/dL na GME ($B = 0,530$), mantendo constantes todas as outras variáveis do modelo. A GME estava também positivamente associada à idade ($B = 0,228$) e ao número de eritrócitos ($B = 14,610$) e negativamente associada à Hb ($B = -3,555$). O peso explicativo das outras variáveis no modelo multivariado foi muito baixo.

> DISCUSSÃO

Este é um dos maiores estudos observacionais de dados da vida real para avaliação da associação entre GME e GPJ e, que tenhamos conhecimento, o primeiro estudo português publicado. Uma vez que a GME da população foi determinada por uma equação a partir do doseamento de HbA1c, as associações entre GPJ e HbA1c descritas na literatura também são consideradas na discussão.

Quadro II - Diferentes parâmetros da população estudada de acordo com o sexo, idade, presença de anemia e estágio de DRC.

Parâmetros	Sexo masculino (n=10 758)		Sexo feminino (n=13 622)		Valor p	
	≥ 65 anos (n=10 469)		< 65 anos (n =13 911)			
Idade, anos; média±DP	61,72 ± 14,93		58,57 ± 16,62		< 0,001	
Hb, g/dL; média±DP	14,15 ± 1,89		12,96 ± 1,43		< 0,001	
HbA1c, %; média±DP	6,37 ± 1,31		6,16 ± 1,30		< 0,001	
GME, mg/dL; média±DP	136,02 ± 37,49		130,10 ± 37,21		< 0,001	
GPJ, mg/dL; média±DP	122,16 ± 49,71		110,35 ± 45,50		< 0,001	
	Com anemia (n=5 222)		Sem anemia (n=19 158)			
Sexo feminino, n (%)	5 415 (51,7)		8 207 (59,0)		< 0,001	
Hb, g/dL; média±DP	13,08 ± 1,79		13,79 ± 1,66		< 0,001	
HbA1c, %; média±DP	6,48 ± 1,23		6,08 ± 1,33		< 0,001	
GME, mg/dL; média±DP	139,20 ± 35,44		127,82 ± 38,17		< 0,001	
GPJ, mg/dL; média±DP	120,48 ± 45,62		111,85 ± 48,99		< 0,001	
	DRC 1 (n=11 308)	DRC 2 (n=6 921)	DRC 3 (n=3 619)	DRC 4 (n=1 122)	DRC 5 (n=763)	Valor p
Sexo feminino, n (%)	6 789 (60,0)	3 719 (53,7)	1 838 (50,8)*	540 (48,1)*	374 (49,0)*	
Hb, g/dL; média±DP	13,86 ± 1,53	13,76 ± 1,61	12,79 ± 1,77	11,76 ± 1,70	11,00 ± 1,75	< 0,001
HbA1c, %; média±DP	6,07 ± 1,29	6,26 ± 1,21*	6,64 ± 1,35	6,79 ± 1,50	6,24 ± 1,23*	< 0,001
GME, mg/dL; média±DP	127,5 ± 36,96	132,95 ± 34,79*	143,71 ± 38,78	148,05 ± 43,06	132,29 ± 35,25*	< 0,001
GPJ, mg/dL; média±DP	111,58 ± 45,98	116,33 ± 45,35*	123,29 ± 52,02	123,69 ± 52,35	117,84 ± 58,63*	< 0,001

Legenda: DP, desvio padrão; DRC, doença renal crónica; GME, glicose média estimada; GPJ, glicose plasmática em jejum; Hb, hemoglobina; HbA1c, hemoglobina glicada. Os resultados assinalados (*) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre si no método de Bonferroni.

Encontrámos uma correlação fortemente positiva entre os valores de GPJ e GME. Os doentes do sexo feminino, com idade inferior a 65 anos e sem anemia, para além de apresentarem menor valor médio de HbA1c, GME e GPJ, apresentavam um coeficiente de correlação positivo significativamente superior entre os valores de GPJ e GME. Com base na equação da regressão linear encontrada no nosso estudo, uma GPJ de 126 mg/dL (limiar para diagnóstico de DM) correlaciona-se mais com uma GME de 138,562 mg/dL, que corresponderia a uma HbA1c de cerca de 6,5% (também atual critério de diagnóstico).⁽¹⁾ Ajustando para variáveis de confundimento

na análise multivariada, a GPJ permaneceu como forte fator preditivo positivo da GME. Por cada aumento de 1 mg/dL na GPJ houve um aumento de 0,530 mg/dL na GME, mantendo constantes todas as outras variáveis do modelo. Um estudo recente comparou os diferentes critérios atuais de diagnóstico de DM em 5 764 adultos do programa *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Os autores observaram que um valor de GPJ de 126 mg/dL e um valor de glicose plasmática de 200 mg/dL duas horas após a prova de tolerância à glicose oral correlacionavam-se melhor com um valor de HbA1c de 6,0%, sugerindo que o *cut-off* do

valor de HbA1c para diagnóstico de DM devia ser diminuído para 6,0%.⁽¹⁷⁾

Uma meta-análise recentemente publicada avaliou como a GPJ e a glicemia pós-prandial estão correlacionadas com os níveis de HbA1c em doentes diabéticos.⁽¹⁸⁾ Os autores concluíram que a glicemia pós-prandial parece apresentar uma associação mais forte com a HbA1c do que a GPJ e ser um melhor preditor do controlo glicémico, embora três estudos tenham reportado uma melhor correlação da GPJ. Nos 11 estudos incluídos na meta-análise os coeficientes de correlação entre a GPJ e a HbA1c foram muito variáveis, oscilando entre 0,28 e 0,84, mas alguns estudos não efetuaram análise multivariada. Um estudo de 33 563 amostras reportou uma correlação positiva entre a HbA1c e a GPJ ($r^2 = 0,57$)⁽¹⁹⁾, sem diferenças entre os sexos ou nos idosos, ao contrário dos nossos resultados. De acordo com a literatura, a associação entre HbA1c e GPJ não parece ser afetada por elevação das enzimas hepáticas⁽²⁰⁾, mas parece ser extremamente alterada em populações que vivem a elevada altitude.⁽²¹⁾ Outros estudos reportaram, tal como nós, uma correlação fortemente positiva entre a GME e a GPJ ($r = 0,757$, $p < 0,05$ e $r = 0,672$, $p < 0,001$), mas apenas efetuaram análise univariada.^(22, 23) A correlação estava diminuída após categorização da amostra de acordo com o conhecimento prévio de DM e controlo glicémico.⁽²³⁾ Por outro lado, utilizando dados de AMGC e MCG do estudo ADAG, outros autores concluíram que a glicose capilar em jejum não era um bom indicador de glicemia no geral e que os valores pré-prandiais podiam ter um maior impacto nos níveis de HbA1c que os valores pós-prandiais.⁽²⁴⁾ Contudo, o estudo incluiu apenas DM estáveis, o que pode subestimar a variabilidade glicémica. Além disso, a comparação entre fontes de amostras diferentes (por exemplo, capilar e venoso) também tem sido um tema controverso e a fórmula que determina a GME tem sido posta em causa.^(19, 25, 26)

As associações positivas da GME (e consequentemente da HbA1c) com a idade e a contagem eritrocitária e negativas com a Hb e deficiência de ferro já foram descritas previamente.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Contudo, outro estudo encontrou uma associação positiva entre Hb e HbA1c, sem diferenças na relação entre GPJ e HbA1c de acordo com a presença de anemia e/ou deficiência de ferro.⁽³⁰⁾ No nosso estudo, os doentes sem anemia apresentaram níveis mais baixos de HbA1c, GME e GPJ e um maior coeficiente de correlação entre GPJ e GME. Os valores glicémicos foram significativamente superiores no sexo masculino, estando de acordo com estudos prévios⁽²⁹⁾ mas o efeito do sexo na variação da GME não se manteve na análise multivariada.

Os doentes com DRC estágio 3 e 4 apresentaram médias de HbA1c, GME e GPJ estatisticamente superiores. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com estágio 2 e 5. No modelo de análise multivariada, mantendo as outras variáveis constantes, a ureia, creatinina e TFG tiveram pouco efeito na variação da GME. Uma vez que o modelo foi ajustado para valores de Hb, é expectável que o efeito da DRC na GME seja dependente da presença de anemia. A Hb carbamylada (aumentada em doentes com DRC) não interfere no ensaio de doseamento de HbA1c utilizado neste estudo. Contudo, não pode ser excluída a interferência de fatores como a deficiência de eritropoetina, a terapêutica com eritropoetina, as transfusões sanguíneas e a taxa de reticulócitos. Não encontramos na literatura estudos que avaliassem a associação de GPJ e GME ou HbA1c em doentes com DRC, mas a importância da HbA1c tem sido estudada nesta população.⁽³¹⁾ Nos doentes diabéticos com DRC terminal ocorre geralmente uma melhoria do controlo glicémico, parcialmente explicada pela diminuição da clearance da insulina e estado de hiperinsulinemia.⁽³¹⁾ Contudo, com a diminuição da TFG ocorre uma modificação da associação entre a HbA1c e glicose plasmática, pelo que a HbA1c pode sobrestimar o controlo glicémico.⁽³²⁾

Os pontos fortes deste estudo incluem a grande dimensão da população estudada e o amplo intervalo de idades. A avaliação de fatores potencialmente interferentes, nomeadamente idade, sexo, lipemia, anemia e insuficiência renal, permitiu efetuar um modelo de análise multivariada para neutralizar o efeito das variáveis de confundimento, ou seja, determinar o efeito isolado da GPJ sobre a GME, independentemente do efeito de outros fatores. Outro ponto forte é a utilização de en-

Quadro III - Correlações entre GPJ e GME.

	Valor r	Valor z	Valor p
Total	0,711	—	< 0,001
Sexo			
Feminino	0,729		
Masculino	0,688	6,391	< 0,001
Idade			
< 65 anos	0,738		
> 65 anos	0,664	11,293	< 0,001
Anemia			
Ausente	0,738		
Presente	0,626	13,53	< 0,001

Quadro IV - Avaliação da variação da GME em modelos de regressão linear simples e múltipla.

A. Análise univariada				
	Coefficiente B (não padronizado)	IC 95%		Valor <i>p</i>
GPJ (mg/dL)	0,558	0,551 a 0,565		< 0,001
Sexo (feminino)	-5,923	-6,867 a -4,979		< 0,001
Idade (anos)	0,467	0,438 a 0,496		< 0,001
Hb (g/dL)	-0,986	-1,253 a -0,718		< 0,001
Eritrócitos (milhões/mm ³)	1,513	0,667 a 2,359		< 0,001
Creatinina (mg/dL)	1,476	1,070 a 1,882		< 0,001
Ureia (mg/dL)	0,175	0,161 a 0,190		< 0,001
TFG (mL/min/1,73 m ²)	-0,150	-0,163 a -0,138		< 0,001
TG (mg/dL)	0,072	0,067 a 0,077		< 0,001
Ferro (µg/dL)	-0,161	-0,180 a -0,142		< 0,001
Ferritina (ng/mL)	0,003	0,000 a 0,005		0,035
B. Análise multivariada				
	Coefficiente B (não padronizado)	IC 95%	Coefficiente β (padronizado)	Valor <i>p</i>
GPJ (mg/dL)	0,530	0,517 a 0,542	0,657	< 0,001
Sexo (feminino)	0,075	-1,095 a 1,245	0,001	0,900
Idade (anos)	0,228	0,193 a 0,262	0,112	< 0,001
Hb (g/dL)	-3,555	-4,164 a -2,945	-0,185	< 0,001
Eritrócitos (milhões/mm ³)	14,610	12,842 a 16,378	0,241	< 0,001
Ureia (mg/dL)	0,068	0,048 a 0,088	0,074	< 0,001
TFG (mL/min/1,73 m ²)	-0,022	-0,041 a -0,003	-0,027	0,021
TG (mg/dL)	0,025	0,019 a 0,031	0,066	< 0,001
Ferro (µg/dL)	-0,027	-0,045 a -0,009	-0,027	0,003
Ferritina (ng/mL)	-0,005	-0,007 a -0,002	-0,032	< 0,001

Legenda: GME, glicose média estimada; GPJ, glicose plasmática em jejum; Hb, hemoglobina; IC, intervalo de confiança; TFG, taxa de filtração glomerular; TG, triglicérides.

saíais analíticos certificados, precisos e com menor número de fatores interferentes em relação a métodos utilizados em estudos prévios.

Este estudo retrospectivo tem também várias limitações. De salientar a impossibilidade de acesso (ou registos incompletos) a vários dados da história clínica e terapêutica que seriam importantes para utilizar como covariáveis no modelo de regressão múltipla. Cerca de 1/4 e 1/3 dos doentes apresentava critérios de diagnóstico de DM de acordo com os níveis de GPJ e HbA1c, respetivamente. Contudo, devido ao desenho do estudo não foi possível averiguar de forma precisa o diagnóstico prévio de

DM e a terapêutica hipoglicemiante efetuada. Uma vez que a HbA1c é um método menos sensível de diagnóstico de DM¹, é provável que uma proporção dos doentes incluídos com HbA1c ≥ 6,5% tenham GPJ < 126 mg/dL devido a terapêutica farmacológica ou porque a contribuição da glicemia pós-prandial é dominante para valores de HbA1c mais baixos.⁽³³⁾ Outra limitação deste estudo foi a impossibilidade de determinar a glicose pós-prandial, que iria ajudar a explicar a relação entre GPJ e GME.

Todos os conhecimentos adicionais sobre as determinações de glicose e HbA1c podem ajudar a otimizar as estratégias de educação terapêutica e a planear os melhores regimes de monitorização glicémica em DM. Por um lado, o nosso modelo de regressão multivariada permitiu explicar 55% da variação da GME e a GPJ foi a variável com maior poder preditivo positivo contribuindo para aproximadamente 50% desta variação. É expectável que os restantes 45% sejam explicados por outros fatores, nomeadamente

a glicemia pós-prandial e a glicemia pré-prandial em outros horários. Por outro lado, uma discrepância grande e persistente entre os valores de GPJ e GME, desde que não explicados pela terapêutica hipoglicemiante utilizada, deverão ser analisados criticamente pelos profissionais de saúde e poderão levantar a suspeita de fatores interferentes nos doseamentos, nomeadamente alteração do *turnover* eritrocitário, anemia e hemoglobinopatias.^(14, 15)

A HbA1c tem várias vantagens em relação ao doseamento da GPJ, nomeadamente menor variabilidade biológica intraindividual, ausência de necessidade de

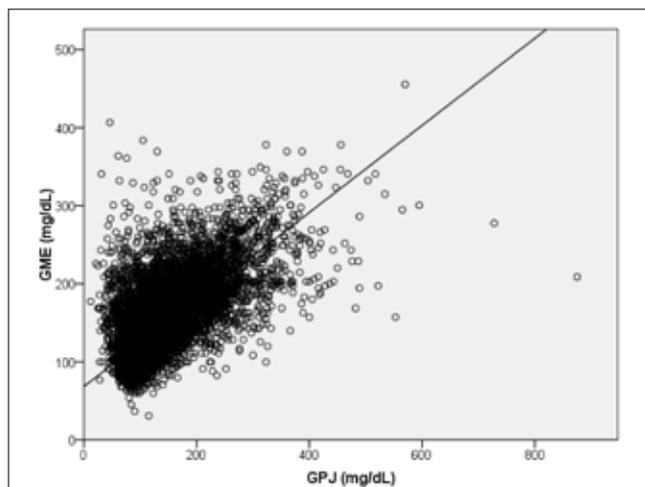


Figura 2 - Regressão linear simples com GPJ como variável independente e GME como variável dependente. A equação que melhor descreve esta associação é: $GME (mg/dL) = 68,254 + GPJ (mg/dL) \times 0,558$ ($r^2 = 0,506$; $p < 0,001$).

jejum, sem variabilidade com a ingestão alimentar ou a toma de fármacos, robustez em relação ao momento da colheita, temperatura e tempo de transporte e maior estabilidade do composto na amostra. ⁽³⁴⁾ Apesar do doseamento da HbA1c integrar a prática clínica diária da maioria dos profissionais de saúde que tratam doentes com DM, uma parte considerável dos doentes não está familiarizada com a definição e representação do valor de HbA1c. A GME, que pode ser reportada em conjunto com a HbA1c, tem a vantagem de utilizar as mesmas unidades que a AMGC (mg/dL na maioria dos laboratórios em Portugal). Apresentar e utilizar a GME pode ser uma ferramenta útil na comunicação e educação terapêutica, uma vez que é mais intuitiva e fácil de interpretar. A relação da GPJ com a GME poderá depender do grau de controlo glicémico, ^(23, 26) mas poderá ser igualmente útil. A AMGC é fundamental para auxiliar as decisões médicas de modificação terapêutica em doentes diabéticos. Contudo, uma grande proporção de doentes com DM tipo 2 realiza AMGC apenas em jejum. Alguns têm dificuldade em compreender o conceito de mau controlo glicémico através do valor de HbA1c quando não apresentam glicemia muito elevada em jejum e recusam a possibilidade de efetuar AMGC noutros horários. A educação terapêutica e a decisão partilhada são estratégias importantes para melhorar a adesão terapêutica. ⁽³⁵⁾ Sendo assim, conferir com o doente as discrepâncias entre os valores da GPJ e a GME pode ajudar na perceção de que o controlo glicémico depende também de outros fatores e que a glicemia deverá estar mais alta noutros horários e que mais medições de AMGC seriam úteis.

> CONCLUSÃO

Este é um dos maiores estudos para avaliar a relação entre a GPJ e GME. Foi encontrada uma correlação fortemente positiva entre ambas as variáveis. A GPJ foi um forte preditor da GME mesmo no modelo de análise multivariada, com ajuste para covariáveis de relevo (sexo, idade, Hb, eritrócitos, ureia, TFG, TG, ferro e ferritina). Atendendo a que o modelo multivariado permitiu explicar 55% da variação da GME, sendo a GPJ a variável com maior peso explicativo, as discrepâncias persistentes entre os valores de GPJ e GME deverão ser alvo de análise crítica por parte dos profissionais de saúde. Além disso, apresentar ao doente diabético o valor de GME e discutir com ele a relação entre GPJ e GME poderá ser uma ferramenta útil para melhorar a educação e adesão terapêuticas. <

Proteção de pessoas e animais:

Os autores declaram que o estudo está de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia. Não foram realizadas experiências em pessoas ou animais.

Confidencialidade dos dados:

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesses.

Fontes de financiamento:

Os autores declaram que não existiram fontes externas de financiamento na realização deste trabalho.

Patrocínios:

A autora principal agradece à Sociedade Portuguesa de Diabetologia o apoio financeiro para a apresentação de dados deste trabalho no Congresso da Federação Internacional de Diabetes (IDF 2017).

Agradecimentos:

A autora principal agradece aos elementos do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de São João o apoio e incentivo para a realização deste estudo no âmbito do Estágio de Laboratório de Endocrinologia.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41: S13-S27.
2. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L and Siebert C. The effect 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: 977-986.

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
4. Gebel E. The Start of Something Good: The Discovery of HbA1c and the American Diabetes Association Samuel Rahbar Outstanding Discovery Award. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2429-2431.
5. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1327-1334.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33 (Suppl 1): S62-69.
7. Carl AB and Bruns DE. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. London, United Kingdom, 2015.
8. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A and 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: 275-278.
9. Certified Methods and Laboratories. In <http://www.ngsp.org/certified.asp> (acedido a 07/01/2017).
10. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2002; 40; 78-89.
11. Hanas R and John G. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1903-1904.
12. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D and Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 3: 1473-1478.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC and Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007; 370: 1453-1457.
14. HbA1c methods: Effects of Hemoglobin Variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and Elevated Fetal Hemoglobin (HbF). In <http://www.ngsp.org/interf.asp> (acedido a 07/01/2017).
15. Factors that Interfere with HbA1c Test Results. In <http://www.ngsp.org/factors.asp> (acedido a 07/01/2017).
16. Stevens PE and Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 825-830.
17. Karnchanasorn R, Huang J, Ou HY, Feng W, Chuang LM, Chiu KC and Samoa R. Comparison of the Current Diagnostic Criterion of HbA1c with Fasting and 2-Hour Plasma Glucose Concentration. *J Diabetes Res*. 2016; ID6195494.
18. Ketema EB and Kibret KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2015; 73: 43.
19. Sikaris K. The correlation of hemoglobin A1c to blood glucose. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3: 429-438.
20. Christiansen R, Rasmussen LM, Nybo H, Steenstrup T and Nybo M. The relationship between HbA1c and fasting plasma glucose in patients with increased plasma liver enzyme measurements. *Diabet Med*. 2012; 29: 742-747.
21. Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Pillay TD, Bernabe-Ortiz A, Smeeth L, et al. Glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose relationships in sea-level and high-altitude settings. *Diabet Med*. 2017; 34: 804-812.
22. Bozkaya G, Ozgu E and Karaca B. The association between estimated average glucose levels and fasting plasma glucose levels. *Clinics (São Paulo)*. 2010; 65: 1077-1080.
23. Kim HY, Lee SY, Suh S, Kim JH, Lee MK and Park HD. The relationship between estimated average glucose and fasting plasma glucose. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013; 51: 2195-2200.
24. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, et al. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes*. 2010; 59: 1585-1590.
25. Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T and Tominaga M. Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta*. 2001; 307: 187-192.
26. Hempe JM, Soros AA and Chalew SA. Estimated Average Glucose and Self-Monitored Mean Blood Glucose Are Discordant Estimates of Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1449-1451.
27. Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M and Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in premenopausal women. *Diabet Med*. 2007; 24: 843-847.
28. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1991-1996.
29. Menke A, Rust KF, Savage PJ and Cowie CC. Hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose distributions in U.S. population subgroups: NHANES 2005-2010. *Annals of Epidemiology*. 2014; 24: 83-89.
30. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y and Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *Journal of Diabetes*. 2011; 3: 67-73.
31. Kuo IC, Lin HY, Niu SW, Hwang DY, Lee JJ, et al. Glycated Hemoglobin and Outcomes in Patients with Advanced Diabetic Chronic Kidney Disease. *Scientific Reports*. 2016; 6: 20028.
32. Agarwal R and Light RP. Relationship between glycosylated he-

- moglobin and blood glucose during progression of chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology*. 2011; 34: 32-41.
33. Monnier L, Lapinski H and Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003; 26: 881-885.
34. Lapolla A, Mosca A and Fedele D. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: still a long way to go. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2011; 21: 467-475.
35. Towle A and Godolphin W. Framework for teaching and learning informed shared decision making. *BMJ*: 1999; 319: 766-771.