

Géssica Lopes Magalhães*
Amanda Vasconcelos Mundim*
Camila Maciel de Oliveira**
Carlos Alberto Mourão-Júnior**

RESUMO

O *Diabetes Mellitus* (DM) não diagnosticado e não controlado promove complicações orgânicas graves. Diante disso, cresce o interesse acerca de métodos eficazes na identificação do diabetes instalado e dos indivíduos pré-diabéticos. A hemoglobina glicada (A1C), cuja dosagem através do exame de sangue já é utilizada no controle da doença, tornou-se alvo de pesquisas e ações que convergem no sentido de reconhecê-la também como método de valor diagnóstico do DM tipo 2. Nos últimos anos, diversas entidades têm demonstrado sua validade no diagnóstico do DM, embora ainda parem dúvidas sobre seu uso como o principal método e no rastreio do pré-diabetes. Assim, elucidar o posicionamento das principais entidades que consideram o assunto é objetivo deste trabalho de revisão, assim como o são os aspectos bioquímicos da A1C, suas vantagens, limitações e recomendações de uso.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*. A1C. Diagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença crônica de alta prevalência. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), no mundo 6% da população possui a doença, o que corresponde a cerca de 240 milhões de pessoas. No Brasil, o último Censo Nacional de Diabetes, realizado em 1988, estimou em 7,6% a população urbana entre 30 e 69 anos acometida por DM. O estudo multicêntrico sobre a prevalência do diabetes no Brasil evidenciou a influência da idade na prevalência de DM, com um incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009). Por resultar em diversas complicações de origens micro e macrovasculares, como retinopatia, nefropatia, polineuropatia, doenças coronarianas agudas (infarto agudo do miocárdio e angina) e acidente vascular encefálico, o diagnóstico e tratamento adequados do DM são imprescindíveis para prevenir a instalação e progressão desses quadros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002).

Dados recentes indicam que, no Brasil, os custos diretos com DM variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual em saúde, além dos custos ditos intangíveis, como dor, ansiedade, perda de qualidade

de vida, os quais resultam em grande impacto na vida das pessoas com DM tipo 2 e suas famílias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

Considerando ser o DM uma doença crônica que requer tanto uma assistência médica contínua como a educação do paciente visando o auto-controle da doença, e as sérias complicações agudas e crônicas, estabelecer o diagnóstico precoce é fundamental para reduzir e prevenir os agravos vasculares. Por algumas décadas, o diagnóstico do DM embasou-se na análise da glicose plasmática, da glicemia de jejum e do teste de tolerância oral a glicose (TOTG); a partir de 1997, entretanto, passou-se a considerar o uso da hemoglobina glicada também como critério diagnóstico, a partir de uma revisão feita pelo primeiro (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 1997).

A hemoglobina glicada (A1C) é um marcador da glicemia crônica por refletir a exposição glicêmica dos últimos dois a três meses anteriores à coleta de sangue, e é uma eficiente ferramenta na identificação (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2010; AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, 2010) e no acompanhamento (DIABETES CONTROL

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina – Juiz de Fora, MG.

** Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Fisiologia - Juiz de Fora, MG. E-mail: carlos.mourao@ufjf.com.br

AND COMPLICATIONS TRIAL, 1993; UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998) do DM tipo II, apresentando vantagens sobre outros métodos, ressaltando-se algumas restrições de uso.

O objetivo desse trabalho, além de revisar as características bioquímicas da A1C, é relatar as principais atualizações referentes ao ponto de corte da A1C para o diagnóstico da doença e as recomendações feitas pelas instituições competentes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Diversas pesquisas sistematizadas foram realizadas com o intuito de se selecionar artigos relevantes em que a A1C fosse considerada preditora da incidência e do diagnóstico do diabetes. Foram, ainda, utilizados livros-texto procedentes que contemplam o assunto.

2.1 Estratégia de pesquisa

As informações obtidas neste trabalho foram resultado de extensa pesquisa nos bancos de dados presentes no Pubmed, Periódicos Capes e livros-texto. Os arquivos revisados dispõem-se entre os anos 1969 (RAHBAR; BLUMENFELD; RANNEY, 1969) e 2011 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011) abrangem diversas abordagens do estudo da hemoglobina glicada, tanto como critério diagnóstico, como para acompanhamento clínico do diabetes mellitus.

2.2 Critérios de seleção

Os artigos foram selecionados tendo em vista sua relevância. Assim, priorizou-se aqueles publicados por órgãos competentes, como também por autores respaldados por esses órgãos. Embora fosse de interesse dos autores levantar dados de trabalhos brasileiros para avaliar a aplicabilidade da A1C como teste diagnóstico no Brasil, poucos artigos foram encontrados.

2.3 Análise dos dados

Após leitura e análise dos artigos, selecionaram-se as informações mais relevantes para o estudo da hemoglobina glicada, A1C, como método diagnóstico do diabetes mellitus, tendo-se o cuidado de manter os dados atualizados por revisões e consensos o mais recente possível.

3 RESULTADOS

No total, 28 trabalhos foram selecionados, dos quais três são brasileiros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002, 2006, 2009). Dentre todos os trabalhos, quatro tratam da formação da A1C, bem como de suas propriedades físico-químicas (BUNN et al., 1976; HIGGINS; GARLICK; BUNN, 1982; MORTENSEN, VOLUND; CHRISTOPHERSEN, 1984; SACKS; PATH, 2006), três discorrem sobre pesquisas e estudos a respeito da utilização da A1C no diagnóstico e tratamento do *diabetes mellitus* (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL, 1993; NHANES - CENTERS FOR DIASESE CONTROL AND PREVENTION, 2005-2006; UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY, 1998), oito são recomendações de sociedades competentes (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, 2010); AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1985; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002, 2006; THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 1997, 2003) e os demais trabalhos referem-se a evidências clínicas da importância da hemoglobina glicada como preditora de complicações associadas ao diabetes.

Selecionou-se, também, material referente ao uso da A1C como ferramenta na triagem de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes (CHENG, et al., 2011; NHANES - CENTERS FOR DIASESE CONTROL AND PREVENTION, 2005-2006; THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2003).

3.1 Formação da hemoglobina glicada

Denomina-se hemoglobina glicada o conjunto de substâncias formadas a partir da reação da hemoglobina A (HbA) e glicose. Alguns componentes glicados da hemoglobina (Hb) apresentam diferença de carga elétrica e, portanto, migram mais rapidamente que a Hb não-glicada quando submetidos a um campo elétrico. Dentre os componentes glicados, tem destaque a fração A1c, que apresenta um resíduo de glicose ligado ao terminal NH₂ de uma ou de ambas as cadeias beta da HbA, e representa cerca de 80% da Hb A1 total (SACKS; PATH, 2006).

A reação entre a glicose e a Hb é uma glicação não-enzimática, também chamada “reação de Maillard”

(BUNN et al., 1976; MORTENSEN; VOLUND; CHRISTOPHERSEN, 1984). Para que essa reação, que se dá em duas fases, ocorra, três fatores são essenciais: concentração média da glicose plasmática; tempo de meia-vida da hemácia; permeabilidade da membrana do eritrócito à glicose.

Como o eritrócito é altamente permeável à glicose, a Hb fica exposta às mesmas concentrações plasmáticas da glicose, e a taxa de glicação ocorre em função dos níveis glicêmicos (HIGGINS; GARLICK; BUNN, 1982). Além disso, uma vez que a Hb glicada acumula-se no eritrócito, sua meia vida está intimamente relacionada à desta célula, e, apesar dos reticulócitos e eritrócitos jovens apresentarem uma quantidade ínfima de HbA1c, essa quantidade aumenta proporcionalmente à exposição glicêmica, sendo máxima nas células mais velhas (LLANES DE TORRES, 2010).

Uma vez que a HbA1c é resultante da glicação da hemoglobina, uma reação não-enzimática, reforça-se o uso do termo 'hemoglobina glicada', em lugar de outros termos comumente usados como Hb glicosilada, Hb glucosilada, glicohemoglobina, e fração rápida da Hb. Os termos A1C, A1c ou HbA1c podem, ainda, ser utilizados na prática laboratorial, como recomenda o National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

3.2 Os critérios diagnósticos e a A1C

Desde 1985 até hoje, diversos critérios para o diagnóstico de diabetes têm sido propostos por sociedades como Organização Mundial da Saúde (1985) e American Diabetes Association (ADA) (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 1997; 2003). Esses critérios incluem: a observação dos sintomas clássicos da doença associada à elevação inequívoca da glicemia; glicemia de jejum elevada, cujo ponto de corte sofreu alterações nesse ínterim; teste de sobrecarga oral de glicose; hemoglobina glicada, que só recentemente tem sido contemplado como alternativa para o diagnóstico do diabetes.

Dois grandes estudos clínicos, Diabetes Control and Complications Trial (1993), e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998), ajudaram a estabelecer a importância da A1C na avaliação do tratamento e nos ajustes terapêuticos no DM. Em sequência, a ADA, após recomendação do International Expert Committee (2009), posicionou-se em favor do uso da A1C no diagnóstico e não mais somente como ferramenta clínica nos cuidados com a doença.

The American Diabetes Association (2010) Clinical Practice Recommendations (AMERICAN

DIABETES ASSOCIATION, 2010) defende o uso da A1C igual a 6,5% como critério primário no diagnóstico de diabetes. Apesar das sociedades American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) e a American College of Endocrinology (ACE) (2010) considerarem a A1C somente como um critério opcional e não como critério primário para o diagnóstico de DM, as mesmas aceitam a A1C entre 5,5 e 6,4% como um teste de rastreamento para o pré-diabetes. Uma revisão feita pela OMS recentemente (2011), estabelece o uso da A1c como uma ferramenta diagnóstica adicional, considerando que se trata de um teste mais prático para a identificação de doenças metabólicas. A revisão recomenda, ainda, o uso desse teste diagnóstico contanto que sob padronização e rigorosos testes de qualidade. O documento oficial estabeleceu o ponto de corte de 6,5% para o diagnóstico de DM, ressaltando que um valor inferior a 6,5% não exclui o diagnóstico de DM feito por testes de glicose. Os critérios diagnósticos para o Diabetes Mellitus são listados na Tabela 1.

As vantagens da A1C em relação a outros métodos incluem uma melhor classificação do risco em pacientes diabéticos, a capacidade de oferecer um melhor índice de exposição glicêmica e menor variabilidade biológica e maior estabilidade pré-analítica. Além disso, a A1C mostrou ser pouco afetada frente às alterações agudas da glicemia, não requer preparação prévia do paciente – como requerem a glicemia de jejum e o TOTG – e possui melhor correlação com as complicações microvasculares (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2010; AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, 2010).

Algumas limitações quanto ao uso da A1C, por outro lado, compreendem a dificuldade na padronização do método, o alto custo, o ponto de corte discutível; a utilização não ser recomendada no diabetes gestacional ou no uso diagnóstico do DM tipo 1, e o fato de poder ser equivocadamente evidenciada em algumas populações étnicas (pacientes afroamericanos, por exemplo) e também em paciente que possuem hemoglobinopatias, deficiência de ferro, anemias hemolíticas, talassemias, esferocitose e diversas doenças hepáticas e renais (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, 2010; AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, 2010). Na doença renal crônica, por exemplo, ela pode estar falsamente aumentada apesar de o DM ser a causa mais comum do estágio final da DRC. Nessas situações, a HbA1c pode ser considerada como de baixa acurácia (LUND; MOURITS-ANDERSEN; SORENSEN, 1988).

As dificuldades quanto ao diagnóstico de pré-diabetes foram um problema no passado e os pontos de corte foram revistos recentemente minimizando eventuais confusões (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010). Além disso, a correlação com doenças cardiovasculares que parecia menos clara (FONSECA; INZUCCHI; FERRANNINI, 2009) tem sido melhor evidenciada por estudos recentes

que já demonstram esta correlação com dados consistentes. (EDELMAN et al., 2004; SATO et al., 2009).

É necessário resgatar que, segundo o Nhanes - National Health and Nutrition Examination Survey (2005, 2006), o ponto de corte da A1C de 6,5% identifica cerca de um terço a menos de casos de diabetes não diagnosticados em relação a glicemia de jejum.

TABELA 1

Critérios para o diagnóstico de diabetes

1. A1C \geq 6,5%. O teste deve ser realizado em um laboratório utilizando um método certificado pelo NGSP e padronizado pelo ensaio DCCT; OU
2. Glicemia de jejum \geq 126mg/dl (7.0 mmol/l). O jejum é definido como não ingestão de calorias por no mínimo 8 horas; OU
3. Glicemia após 2 horas \geq 200mg/dl (11.1 mmol/l) durante o TOTG². O teste deve ser realizado como descrito pela OMS, utilizando a carga de glicose contendo o equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água¹; OU
4. Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, e glicemia ao acaso \geq 200mg/dl (11.1mmol/l).

¹ Na ausência da hiperglicemia inequívoca, os critérios 1-3 devem ser confirmados repetindo-se os testes.

² Teste oral de tolerância à glicose.

Fonte – Adaptado de American Diabetes Association (2010).

4 DISCUSSÃO

De posse das informações obtidas, pode-se delinear as situações em que a hemoglobina glicada é indicada para o diagnóstico do *diabetes mellitus*, a despeito das diversas restrições ao seu uso. Além disso, destacamos o uso da A1C no rastreio das condições de risco aumentado para o desenvolvimento do DM2 (MALKANI; MORDES, 2011).

4.1 Quando a utilização da A1C está recomendada?

A utilização da A1C está recomendada:

- Como método diagnóstico, por oferecer um melhor índice de exposição glicêmica, dada a forte correlação com os níveis médios de glicemia;
- Como um padrão de referência para o controle e ajuste do tratamento da DM 2;
- Para identificar indivíduos com risco de desenvolver retinopatia, considerando-se que para tanto a cifra de HBA1C de 6,5% tem se mostrado suficientemente sensível e específica;
- Para crianças com suspeita de diabetes e nos que não se detecta os sintomas clássicos e cifras de glicemia de jejum maior que 200mg/dl (LLANES DE TORRES, 2010).

É mister registrar a importância de se reduzir a grande variabilidade interlaboratorial, aumentando-se a precisão dos valores obtidos. Isso pode ser alcançado, seguindo-se a recomendação para que os laboratórios clí-

nicos utilizem apenas ensaios certificados pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), com rastreabilidade do desempenho analítico ao método utilizado pelo DCCT.

4.2 Categorias de risco aumentado para o diabetes

Foi reconhecido pelo The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1993, 2003) uma categoria intermediária (GENUTH et al., 2003), que permite rastrear aqueles indivíduos que, apesar de não preencherem os critérios para o DM, têm níveis de glicose sanguínea limítrofes ou muito elevadas para serem consideradas normais (Tabela 2). Esse grupo foi definido, portanto, com base em uma glicemia de jejum comprometida (níveis entre 100mg/dl e 125mg/dl) ou em uma tolerância à glicose comprometida (valores de TOTG entre 140mg/dl e 199mg/dl).

Indivíduos pertencentes às duas categorias supracitadas são considerados portadores de pré-diabetes, isto é, apresentam alto risco de desenvolver diabetes. É importante salientar que tanto a primeira como a segunda categoria não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes ou doenças cardiovasculares.

A1C tem sido cada vez mais usada como critério para a identificação de pacientes com fatores de risco e também identificará aqueles com alto risco de desenvolver diabetes no futuro. A definição do limite inferior de

A1C, entretanto, é arbitrária, e, para que se otimize a eficiência nas medidas preventivas, é necessário balancear os custos dos falsos positivos e falsos negativos.

Segundo estudos do Nhanes - National Health and Nutrition Examination Surveys (2005, 2006), uma glicemia de jejum de 110mg/dl corresponde a uma A1C de 5,6%, enquanto uma glicemia de jejum de 100mg/dl corresponde a uma A1C de 5,4%; a análise desses dados permite sinalizar uma A1C de 5,7% como aquela com a melhor combinação de sensibilidade (39%) e especificidade (91%) para identificar casos de glicemia de jejum comprometida. É, portanto, razoável considerar um faixa de A1C entre

5,7-6,4% como forma de identificar indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes futuramente, e para os quais o termo pré-diabetes pode ser usado.

Peiyao Cheng e outros (2011) apresentaram dados que apontaram ser a A1C significativamente preditiva de desenvolvimento futuro de DM após um período de 8 anos – o risco aumentou progressivamente com níveis de A1C $\geq 5,0$, com o odds ratio ultrapassando 16 naqueles com A1C entre 6,0 e 6,4. Ademais, preditores significativos da incidência de DM incluem índice de massa corporal, creatinina sérica, prevalência de doença cardiovascular e hipertensão.

TABELA 2

Categorias de risco aumentado para DM

1. Glicemia de jejum: 100-125 mg/dl
2. TOTG: 140-199mg/dl
3. A1C: 5,7-6,9%

Fonte – Adaptado de American Diabetes Association (2010).

5 CONCLUSÃO

Há muito tempo, a hemoglobina glicada está indicada para o uso do clínico, seja para o acompanhamento do paciente diabético ou para o ajuste de estratégias terapêuticas. Atualmente, a proposta de que seja também um critério diagnóstico do DM é controversa, uma vez de que o ponto de corte de 6,5% não é de consenso geral.

Vale ressaltar que, com vista no contexto sócio-econômico brasileiro, determinados fatores são restritivos quanto ao uso da HbA1c como critério diagnóstico. Em primeiro lugar, sabe-se que não há uma padronização entre os diversos laboratórios no território nacional quanto à determinação da hemoglobina glicada. Em segundo

lugar, os custos referentes à coleta e análise desse critério tornam-no uma alternativa menos viável que os critérios anteriores, a saber, a glicemia de jejum e o teste oral de tolerância à glicose.

O uso dos níveis de hemoglobina glicada para o diagnóstico do DM deve ser feito, portanto, com parcimônia, respeitando-se as restrições ao uso e as recomendações das sociedades competentes. Todavia, enquanto não houver padronização do teste da HbA1C, diminuição dos custos, e, enquanto for necessário o uso de outros critérios (glicemia de jejum e/ou TOTG) para confirmar o diagnóstico de diabetes, sua utilização clínica como método diagnóstico continuará passível de críticas e desconfiança.

Update of diagnosis criteria for *Diabetes Mellitus* using the A1C

ABSTRACT

The non diagnosed and uncontrolled Diabetes Mellitus (DM) promotes severe organic complications. Therefore, there is a growing interest about efficient methods to identify the installed diabetes and people with prediabetes. The Glycated Hemoglobin (A1C), which dosage determined through the blood examination is already used in the disease control, became target of researches and actions that focus to recognize it also as a diagnosis method of DM type 2. In recent years, several organizations have demonstrated its validity in the diagnosis of diabetes, although there are doubts about its use as the main method and in the screening of pre-diabetes. Thereby, elucidating the positioning of the main entities which consider the subject is the aim of this review work, as well as the biochemistry aspects of the A1C, its advantages, limitations and use recommendations.

Keywords: *Diabetes Mellitus*. A1C. Diagnosis.

REFERÊNCIAS

- 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, v. 16, no. 2, p. 155-156, 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Executive summary: standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. Alexandria, v. 33, n. 1, p.4-10, 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Tests of glycemia in diabetes: position statement American Diabetes Association. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, no. 7, p. 91-93, 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 33, no. 1, p. 62-69, 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 34, no.1, p.12, 2011.
- BUNN, H. F. et al. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. **The Journal of Clinical Investigation**, Michigan, v. 57, no. 6, p. 1652-1659, 1976.
- CHENG, P. et al. Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 34, no. 1, p. 610-615, 2011.
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL . The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 329, no. 14, p. 977-986, 1993.
- EDELMAN, D. et al. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. **The Journal of General Internal Medicine**, Philadelphia, v. 19, no. 12, p. 1175-1180, 2004.
- THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 20, no. 1, p. 1183-1197, 1997.
- THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis os diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, no. 11, p. 3160-3167, 2003.
- FONSECA, V.; INZUCCHI, E.; FERRANNINI, E. Redefining the diagnosis of diabetes using glicated hemoglobin. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, no. 7, p. 1344-1345, 2009.
- GENUTH, S.; ALBERT, K. G.; BENNET, P. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, no. 11, p. 3160-3167, 2003.
- HIGGINS, P. J.; GARLICK, P. R.; BUNN, H. F. Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells: role of glucose permeability. **Diabetes**, New York, v. 31, no. 9, p. 743-748, 1982.
- INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, no. 7, p. 1327-1334, 2009.
- LLANES DE TORRES, R. Glicada para el diagnóstico de la diabetes, ¿un estándar universal? **Atención Primaria**, Barcelona, v. 42, n. 11, p. 571-576, 2010.
- LUND, L.; MOURITS-ANDERSEN, T.; SORENSEN, P. J. Hemoglobin A1C and uremia. **Clinical Nephrology**, Munique, v. 29, no. 3, p. 161-162. 1988.
- MALKANI, S; MORDES, J. P. Implications of using hemoglobin A1C for diagnosing diabetes mellitus. **American Journal of Medicine**, Tucson, v. 124, no. 5, p. 395-401, 2011.
- MORTENSEN, H. B.; VOLUND, A.; CHRISTOPHERSEN, V. Glucosylation of human haemoglobin: dinamic variation in HbA1c described by a biokinetic model. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdã, v. 136, no. 1, p. 75-81, 1984.
- NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEYS - NHANES. **Centers for Disease Control and Prevention**, Atlanta, 2005, 2006.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diabetes Mellitus**. Genebra, 1985.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Use of glycated haemoglobin (HbA1C) in the diagnosis of diabetes mellitus. **Abbreviated Report of a WHO Consultation**, Genebra, 2011.
- RAHBAR, S.; BLUMENFELD, D.; RANNEY, H. M. Studies of unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 36, no. 5, p. 838-843, 1969.
- SACKS, D. B.; PATH, F. R. C. Carbohydrates. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. (Ed.). **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics**. 4th ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2006. p. 837-901.
- SATO, K. K. et al. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai healthcare study. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, no. 4, p. 644-646, 2009.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Atualização brasileira sobre diabetes**. Versão atualizada. São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/atualizacao diabetes 2006.pdf>>. Acesso em: 18 abril 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso brasileiro sobre diabetes**. São Paulo, 2002. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Consenso_atual_2002.pdf>. Acesso em: 18 abril 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo, 2009.

UNITED KINGDOM 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. **Lancet**, Minneapolis, v. 352, no. 9131, p. 837-853, 1998.

Enviado em //

Aprovado em //