

HbA1C, GLICEMIA DE JEJUM E TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE NO DIAGNÓSTICO DE DIABETES: QUE TESTE USAR?*HbA1C, FASTING GLYCEMIA AND ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN THE DIAGNOSIS OF DIABETES: WHICH TEST?**Gabriela Cavagnoli¹, Jorge Luiz Gross², Joíza Lins Camargo³***RESUMO**

Introdução: Tradicionalmente, a glicemia de jejum (GJ) e o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), têm sido recomendados para o diagnóstico do diabetes melito (DM). Recentemente, a hemoglobina glicada/HbA1c (A1C) foi recomendada como nova ferramenta diagnóstica e seu uso isolado está sendo preconizado.

Objetivo: Analisar a concordância diagnóstica entre GJ, TOTG e A1C no diagnóstico de DM.

Métodos: Indivíduos atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre para a realização de TOTG foram incluídos no estudo. A1C, GJ, glicemia 2h após a ingestão de 75 g de glicose, perfil lipídico e história clínica foram analisados. Testes T-Student, qui-quadrado, Mann-Whitney U e coeficiente kappa foram utilizados conforme o caso.

Resultados: No total, 498 indivíduos participaram do estudo. Pelos critérios baseados na glicemia, 115 indivíduos foram diagnosticados com DM (26 pela GJ, 53 pelo TOTG e 36 por ambos os testes). Pelos valores de A1C, apenas 56 indivíduos apresentaram valor de A1C $\geq 6,5\%$ e foram diagnosticados com DM (27 pela A1C isolada e 29 pela A1C e também pela GJ e/ou TOTG). A concordância diagnóstica entre os critérios baseados na glicemia e A1C é fraca (kappa = 0,217; $P < 0,001$). Pacientes diagnosticados pelo critério A1C $\geq 6,5\%$ isolado possuem perfil cardiovascular desfavorável quando comparados com os indivíduos que são classificados pelos critérios baseados na glicemia.

Conclusão: Os diferentes testes diagnósticos identificam diferentes indivíduos com risco de diabetes. A utilização de algoritmos empregando os testes GJ, TOTG e/ou A1C parece ser mais adequada para garantir a correta classificação dos indivíduos com DM.

Palavras-chave: Diabetes; testes diagnósticos; hemoglobina glicada

ABSTRACT

Background: Traditionally, fasting glycemia (FG) and oral glucose tolerance test (OGTT) were recommended for diabetes (DM) diagnosis. Recently, glycosylated hemoglobin/HbA1c (A1C) was recommended as a new diagnostic tool and its isolated use is preferred.

Aim: To analyze the agreement between GJ, TOTG and A1C in diagnosing DM.

Methods: Individuals referred to Hospital de Clínicas de Porto Alegre for OGTT were included in this study. A1C, FG, OGTT, lipid profile and clinical history were analyzed. T-Student, Chi-square, Mann-Whitney U tests and kappa coefficient were used accordingly.

Results: A total of 498 individuals participated in the study. By glycemia-based criteria, 115 individuals were classified with DM (26 by GJ, 53 by TOTG and 36 by both tests). By A1C criterion, only 56 individuals had A1C $\geq 6.5\%$ and were classified with DM (27 by A1C only and 29 by A1C and FG and/or OGTT). The diagnostic agreement between glycemia-based criteria and A1C is poor (kappa = 0,217; $P < 0,001$). Patients classified as diabetic only by A1C test had a cardiovascular unfavorable profile compared to patients classified by glycemia-based criteria.

Conclusion: Different diagnostic tests identified different individuals at risk of DM. The use of algorithms with FG, OGTT and/or A1C tests seems to be more adequate to assure the correct classification of diabetic individuals.

Keywords: Diabetes; diagnostic tests; glycosylated hemoglobin

Rev HCPA 2010;30(4):315-320

A alta prevalência de diabetes melito (DM) emergiu como um problema de saúde pública mundial nos últimos 20 anos. Cerca de 180 milhões de pessoas no mundo são portadoras de diabetes (1). A estimativa de pessoas com diabetes para o ano de 2030 é de 360 milhões (2).

O DM tipo 2 (DM2) é a forma mais comum, representando 85-90% dos casos de diabetes (1). As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por mais de 50% das mortes em

pacientes com DM2 e também por 30% das internações em centros de tratamento intensivo (1,3,4).

Tradicionalmente, os testes baseados na medida da glicose, glicemia de jejum (GJ) e o teste oral de tolerância a glicose (TOTG), têm sido os testes recomendados para o diagnóstico do DM, sendo a GJ o teste de escolha (1,5). Estes critérios distinguem significativamente um grupo com mortalidade prematura aumentada e

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

3. Serviço de Patologia Clínica, HCPA.

Contato: Joíza Lins Camargo. E-mail: jcamargo@hcpa.ufrgs.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

com maior risco para complicações microvasculares e cardiovasculares (1).

Em junho de 2009, um comitê internacional de especialistas propôs o uso da hemoglobina glicada – HbA1c (A1C) como nova ferramenta para uso diagnóstico (6). Esta decisão foi baseada na correlação entre os níveis de A1C e o risco de retinopatia em três grandes estudos epidemiológicos e o valor de A1C $\geq 6,5\%$ foi recomendado como o ponto de corte para diagnóstico de DM. Esta recomendação foi reverenciada pela Associação Americana de Diabetes (ADA) que aprovou a utilização da A1C como critério diagnóstico isolado de DM2 (7).

O uso da A1C apresenta vantagens em relação aos métodos baseados na medida da glicemia, como a baixa variabilidade biológica, maior estabilidade pré-analítica, jejum desnecessário, não é afetada por perturbações agudas e pode ser medida por metodologia padronizada (8-12). Em adição, é o índice que melhor avalia a exposição a níveis elevados de glicose e o risco de desenvolvimento das complicações crônicas e também é um parâmetro utilizado para o monitoramento e ajuste da terapia (13-15).

Por outro lado, os níveis de A1C estão sujeitos a interferências devido a situações patológicas como a presença de hemoglobinas variantes, anemia, uremia e outras situações que podem alterar a meia vida das hemácias (9,11,12,15). É um teste mais caro, que necessita uma metodologia padronizada, que pode estar indisponível em locais remotos ou em lugares em desenvolvimento (12,16).

Durante o último ano, vários estudos avaliaram o desempenho da A1C no uso diagnóstico, avaliando diferentes populações, em comparação com a GJ e TOTG. O ponto de corte A1C $\geq 6,5\%$ apresenta alta especificidade para DM, no entanto, várias evidências demonstram que existe fraca a moderada concordância entre o diagnóstico feito pela A1C e o obtido pelos critérios convencionais baseados na medida da glicemia, indicando que os diferentes critérios diagnósticos identificam diferentes populações de pacientes (17-20).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a concordância diagnóstica entre os diferentes critérios diagnósticos recomendados para DM utilizando a GJ, TOTG e/ou A1C como testes diagnósticos.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo incluiu indivíduos com mais de 18 anos, atendidos no Ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que se submeteram ao TOTG, no período entre setembro de 2008 e maio de 2009 (figura 1). Pacientes com anemia, taxa de filtração glomerular estimada $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ e/ou presença de hemoglobina variante foram excluídos (11,15,21,22). Os pacientes elegíveis deram seu consentimento informado, responderam a um questionário padronizado e foram aferidos para peso, altura e circunferência da cintura, e o índice de massa corpórea (IMC kg/m^2) foi calculado. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.

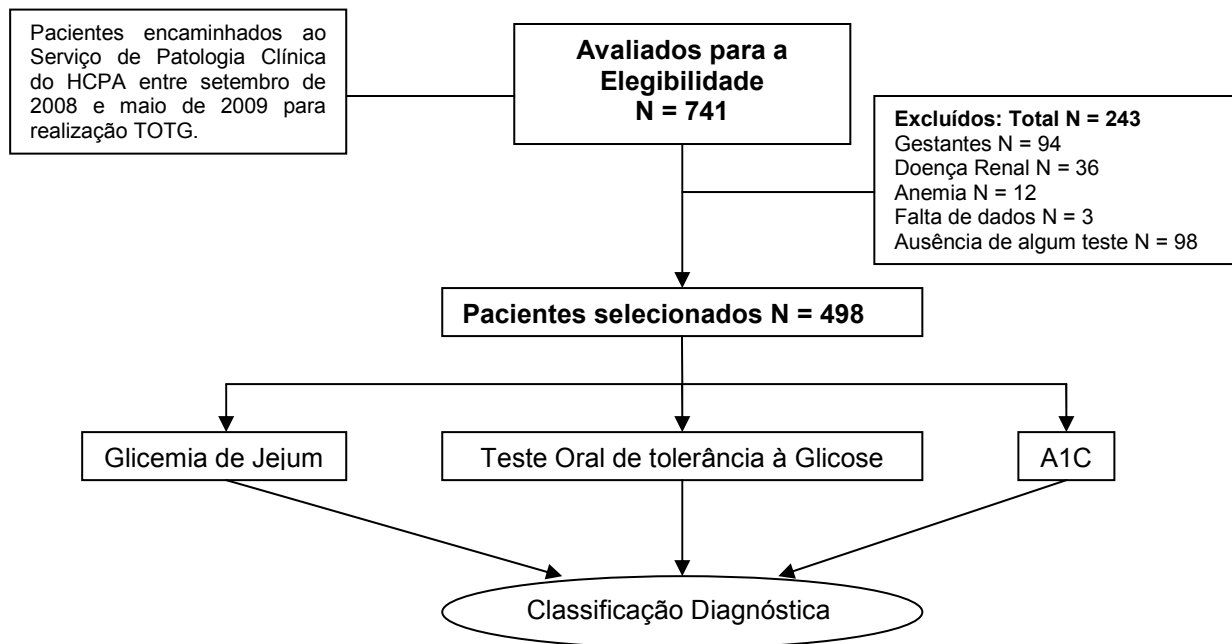


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

Após jejum de 8 h, amostras de sangue foram coletadas para determinar a A1C, perfil lipídico, creatinina e glicose. O TOTG foi realizado de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (1). A glicose plasmática, colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídios foram determinados por método enzimático e a creatinina pela reação de Jaffé (Modular P, Roche Diagnostics). A1C foi determinada por HPLC (2.2 Tosoh Plus A1C, Tosoh Corporation, Tokyo, Japan). Este método é um método certificado pelo "National Glycohemoglobin Standardization Program" (NGSP; <http://www.ngsp.org/prog/index.html>) e é padronizado pela Federação Internacional de Química Clínica (IFCC) (12).

O diagnóstico de DM foi feito de acordo com critérios diagnósticos baseados na GJ, TOTG e A1C (1,6,7) (quadro 1).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média e desvio padrão (DP) quando normalmente distribuídos, e como mediana (intervalo) para variáveis não-Gaussianas. Os testes *t*, qui-quadrado, Mann-Whitney U e coeficiente kappa foram utilizados conforme o caso. Foi adotada uma significância de 5%.

Quadro 1 - Valores de referência dos testes recomendados para o diagnóstico de DM, de acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA) e Organização Mundial de Saúde*:

Categoria	A1C (%)	Glicemia de Jejum (mg/dl)	Glicemia 2h após 75 g de glicose (mg/dl)
Glicemia normal	< 5,7	< 100	< 140
Pré-diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Diabetes mellitus	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200

RESULTADOS

No total, 498 indivíduos (195 homens e 303 mulheres) com idade entre 20 e 80 anos (53 ± 13 anos) foram selecionados para participar do estudo. Utilizando os critérios baseados nas medidas de glicemia, 115 indivíduos foram diagnosticados com DM (26 pela GJ, 53 pelo TOTG e 36 por ambos os testes). Baseado nos valores de A1C, apenas 56 indivíduos apresentaram valor de A1C $\geq 6,5\%$ e foram diagnosticados com DM (27 pela A1C isolada e 29 pela A1C e também pela GJ e/ou TOTG) (figura 2).

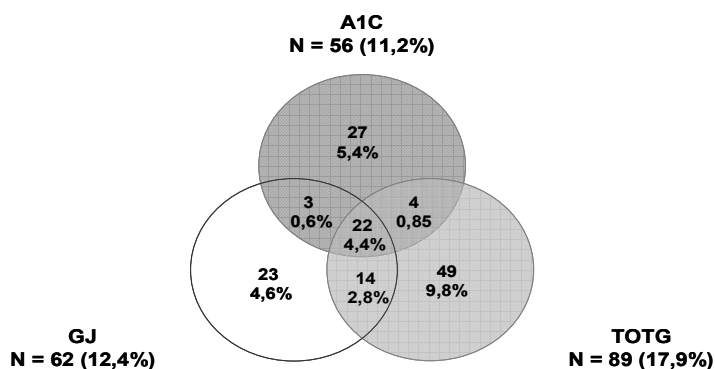


Figura 2 - Prevalência de diabetes mellitus (DM) no grupo estudado conforme os diferentes critérios diagnósticos: glicemia de jejum (GJ), teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (A1c).

A concordância diagnóstica entre os critérios baseados na glicemia e A1C é fraca ($\text{kappa}=0,217$; $P<0,001$). Esta concordância continua fraca quando a A1C é comparada com a GJ ou com TOTG separadamente ($\text{kappa}=0,342$ e $0,252$; $P<0,001$; respectivamente).

Considerando somente os testes baseados na glicemia, 115 indivíduos foram classificados com DM. Utilizando os testes isoladamente, o maior número de indivíduos detectados com DM foi pelo TOTG (89/498; 17,8%), seguido pela GJ (62/498; 12,4%) e pela A1C (56/498; 11,2%). Vinte e dois indivíduos

(4,4%) apresentaram DM pelos três critérios combinados. Quando a A1C é incluída como critério adicional aos testes baseados na glicemia, cerca de 5,4% mais indivíduos passam a ser diagnosticado com DM, totalizando 142 pacientes (figura 2).

As características clínicas e laboratoriais dos indivíduos classificados com DM pelos critérios diagnósticos baseados na glicemia e na A1C estão resumidas na Tabela 1.

Os pacientes que são diagnosticados com DM somente pelo critério A1C $\geq 6,5\%$ são indivíduos mais velhos ($P=0,017$), possuem maior circunferência da cintura ($P=0,016$) e apresentam níveis séricos mais elevados de creatinina ($P=0,003$) e LDL colesterol ($P=0,043$), quando comparados com os indivíduos que são diagnosticados com DM pelos testes baseados na glicemia. Estes pacientes também apresentam mais história de hipertensão e história familiar positiva para hipertensão e doença cardiovascular. Não encontramos diferenças significativas entre IMC, níveis de colesterol total, colesterol HDL e triglicéridios entre os dois grupos.

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos classificados com diabetes mellitus, conforme o critério diagnóstico utilizado.

	Critério Diagnóstico	
	só A1C N = 27	GJ e/ou TOTG N = 86
Sexo (Homens/Mulheres)	13/14	33/53
Idade (anos)*	65 \pm 10	60 \pm 12
IMC	30 \pm 5	28 \pm 5
Circunferência da cintura (cm)*	104 \pm 13	94 \pm 20
Hipertensão	24 (88,9%)	53 (61,6%)
HF DM	11 (40,7%)	46 (53,4%)
HF HT	18 (66,7%)	60 (69,7%)
HF DCV	19 (70,3%)	55 (63,9%)
Glicemia de Jejum (mg/dl)*	111 \pm 8	118 \pm 18
2hG (mg/dl)*	157 \pm 28	217 \pm 59
A1C (%)*	6,7 \pm 0,3	5,8 \pm 0,6
Creatinina (mg/dl)*	0,99 \pm 0,19	0,86 \pm 0,20
Colesterol Total (mg/dl)	207 \pm 84	190 \pm 41
Colesterol HDL (mg/dl)	45 \pm 11	49 \pm 16
Colesterol LDL (mg/dl)*	125 \pm 77	104 \pm 32
Triglicéridios (mg/dl)	61 (78-288)	163 (57-799)

Dados estão expressos como N absoluto [%], média \pm DP ou mediana [intervalo]. IMC = índice de massa corpórea; HT = hipertensão; HFDM = história familiar de diabetes; HFHT = história familiar de hipertensão; HFDCV = história familiar de doença cardiovascular. * $P < 0,05$.

DISCUSSÃO

Vários estudos recentes compararam A1C e GJ e/ou TOTG para a detecção de DM entre participantes de diferentes pesquisas epidemiológicas (17-19,23-25). Embora divergências tenham sido encontradas em diferentes grupos étnicos (24), nossos achados estão em concordância com os observados na maioria dos estudos em diferentes populações e confirmam que, considerada isoladamente, a A1C identifica uma proporção diferentes de indivíduos (17-19,23,25). Quando consideramos os testes baseados na glicemia como testes de referência, a A1C carece de sensibilidade para diagnosticar DM, apesar de ser um teste muito específico (17-20, 23,25).

Nossos resultados mostram que há discordância entre a classificação diagnóstica do DM baseada na A1C e os critérios baseados na glicemia. A proporção de pacientes diagnosticados com DM por um ou outro método é significativamente diferente. Estes achados sugerem que os métodos A1C, GJ e TOTG identificam diferentes populações de pacientes. Essa discordância pode ser devido à variabilidade da aferição laboratorial em si, ou devido a diferenças nos processos fisiológicos sendo avaliados por cada teste, já que A1C, GJ e TOTG refletem diferentes mecanismos fisiopatológicos da homeostase da glicose (26).

Há relatos que a A1C é semelhante ou superior a GJ no rastreamento ou diagnóstico de DM em comparação com o TOTG como referência (17,18,25). Em um estudo, foi observada uma maior prevalência de DM utilizando a A1C em relação à GJ no diagnóstico (25). Outro estudo mostra concordância moderada ($\kappa = 0,60$) entre A1C e GJ (18). Em um estudo finlandês que avaliou um grupo de pacientes com o diagnóstico de DM baseados em dois TOTG consecutivos, 60% não seriam identificados com DM se o critério diagnóstico fosse baseado na A1C (27). Também foi observado que 1,8% dos adultos americanos possuem A1C $< 6,5\%$ e GJ ≥ 126 mg/dl e portanto, não seriam classificados com DM pelos critérios da A1C propostos (18). Em nosso estudo, cerca de 5,4% mais pacientes passam a ser diagnosticados quando a A1C é incluída como critério adicional aos testes baseados na glicemia, no entanto, o critério A1C isolado identificou cerca de 51,3% menos indivíduos com DM do que os critérios utilizando a GJ e/ou TOTG. Isto sugere que a utilização de um algoritmo, empregando uma seqüência de testes diagnósticos levando em consideração a sensibilidade, especificidade, tempo de reali

zação e custo de cada teste, seria mais adequada para aumentar a acurácia do diagnóstico.

Um aspecto importante que deve ser considerado é que existe uma relação entre A1C e risco cardiovascular, tanto em pacientes com DM, como em indivíduos normoglicêmicos. O aumento do risco cardiovascular ocorre antes da GJ atingir níveis elevados (28). Esta seria uma vantagem no uso da A1C como teste diagnóstico para DM, determinada pela sua capacidade de indicar também alto risco para DCV. Em nosso estudo, os indivíduos classificados com DM apenas pelo teste A1C são mais velhos, tem maior circunferência da cintura, apresentam níveis de LDL colesterol mais elevados e possuem história familiar positiva de hipertensão e DCV, apresentando assim um perfil cardiovascular desfavorável. Estes achados estão de acordo com dois recentes estudos que relataram que indivíduos identificados com DM pelo critério baseado na A1C apresentam perfil cardiovascular desfavorável quando comparados com os indivíduos que são classificados pelos critérios baseados na glicemia (29,30).

Em conclusão, os diferentes testes diagnósticos identificam diferentes indivíduos com risco de diabetes. O uso isolado da A1C $\geq 6,5\%$ para o diagnóstico de DM identifica uma população diferente de pacientes quando comparada com GJ e/ou TOTG e pode não ser suficiente para o correto diagnóstico do DM. A utilização de algoritmos empregando os testes GJ, TOTG e/ou A1C parece ser mais adequada para garantir a correta classificação dos indivíduos com DM.

Agradecimentos

Aos funcionários das Unidades Pré-Analítica e de Bioquímica e Imunoensaios do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo auxílio na coleta e realização dos testes, respectivamente. Este estudo teve o apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE/HCPA) e CNPq.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/ IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 4th Edition, 2009. Disponível em <http://www.diabetesatlas.org/map> acessado em Janeiro de 2011.
3. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine* 2007;24:333-43.
4. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KGd, et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50:263-7.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
6. International Expert Committee. The International Expert Committee report on the role of the HbA1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1327-34.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus - Position Statement. *Diabetes Care.* 2011;34:S62-S69.
8. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada - A1C. Posicionamento Oficial 2009. A importância da hemoglobina glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/profissional/noticia_diverso.php?id=8&tp=3 acessado em Dezembro de 2010.
9. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009;16:113-8.
10. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2447-53.
11. Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Path.* 2004;57:344-5.
12. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. *Diabetes Care.* 2007;30:2399-400.
13. DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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;329:977-86.
14. U.K. 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;352:837-51.

15. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM and M and Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002;48:436-72.
16. Zhang Y, Dall TM, Mann SE, Chen Y, Martin J, Moore V, et al. The economic costs of undiagnosed diabetes. *Popul Health Manag*. 2009;12(2):95-101.
17. Van't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):61-6.
18. 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(1):95-7.
19. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):101-3.
20. Cavagnolli G, Comerlato J, Comerlato CB, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA1c measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabetic Med*. 2011;28(1):31-5.
21. Astor BC, Muntner P, Levin A. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Med*. 2002;162(12):1401-8.
22. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slevak JM, Jacobsen SJ. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and chronic disease. *Ann Intern Med*. 2004;141:929-37.
23. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Discordance between fasting glucose-based and hemoglobin A1c-based diagnosis of diabetes mellitus in Koreans. *Diab Res Clin Pract*. 2010;91(1):e8-e10.
24. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Mohan V, et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care*. 2010;33:580-2.
25. Mostafa SA, Davies MJ, Webb D, Gray LJ, Srinivasan BT, Jarvis J, et al. The potential impact of using glycated haemoglobin as the preferred diagnostic tool for detecting Type 2 diabetes mellitus *Diabetic Medicine*. 2010;27:762-9.
26. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: Does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2009;52(9):1714-23.
27. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukkaanniemi S et al. HbA(1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetic Med*. 2011;28(1):36-42.
28. 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(9):800-11.
29. Boronat M, Saavedra P, López-Rios L, Riano M, Wagner AM, Nóvoa FJ. Differences in cardiovascular risk profile of diabetic subjects discordantly classified by diagnostic criteria based on glycated hemoglobin and oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2010;33:2671-3.
30. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, Jokelainen J, Härkönen P, Timonen M, et al. Postchallenge Glucose, A1C, and Fasting Glucose as Predictors of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33:2077-83.

Recebido: 14/11/2010

Aceito: 17/12/2010