

Correlação entre valores de glicemia média estimada e glicemia em jejum

Relationship between values of estimated average glucose and fasting glucose

Mauren Isfer Angheben¹

Adriana dos Santos Oliveira²

Camila Adriane Greidanus²

Felipe Sampaio Mariano²

Rafael de Medeiros Tomaz²

Marcelo Jahnel³

Renato João Lopes⁴

Geraldo Picheth⁵

Resumo

Os procedimentos de rotina para avaliação do controle glicêmico em indivíduos com *diabetes mellitus* (DM) são a glicemia de jejum, que reflete a concentração glicêmica no momento do teste, e a hemoglobina glicada (A1C), que traduz a glicemia dos últimos quatro meses. Recentemente tem sido recomendado o cálculo da glicemia média estimada (GME) para avaliar o controle glicêmico, pela equação $GME (mg/dL) = 28,7 \times HbA1C - 46,7$. A GME é mais simples de ser interpretada pelo diabético, facilitando a compreensão do seu estado glicêmico. Neste estudo avaliamos a relação da GME com os valores da glicemia em jejum. Foram estudados 49 diabéticos (grupo DM) com três coletas de sangue cada, a intervalos de 120 dias entre as coletas, e 30 indivíduos sadios (grupo controle). As médias das três determinações de glicemia em jejum e A1C do grupo DM foram utilizadas para as análises. Os valores médios de glicemia em jejum (mg/dL), A1C (%) e GME (mg/dL) para os grupos DM e controle foram, respectivamente: 163,55, 8,38 e 193,83; e 71,0, 5,14 e 100,91. A fórmula não traz benefícios para indivíduos não diabéticos, pois superestima os valores de glicemia. Os resultados da glicemia em jejum e GME do grupo DM foram diferentes ($P < 0,001$, Wilcoxon), com correlação (r) de 0,83 ($p < 0,001$). Portanto, a GME tem boa correlação com a glicemia de jejum, mas seus valores podem diferir pelo fato de a GME refletir a A1C, um marcador glicêmico de longo prazo.

Palavras-chave

Diabetes; Média glicêmica; Glicemia média estimada; Hemoglobina glicada

INTRODUÇÃO

O *Diabetes mellitus* (DM) é caracterizado por hiperglicemia crônica devido à deficiência da síntese e/ou ação da insulina. As altas concentrações glicêmicas são responsáveis pelo desenvolvimento e progressão de complicações (micro e macrovasculares) associadas ao DM, como retinopatia, nefropatia diabética e doenças cardiovasculares.⁽¹⁾ A hiperglicemia prolongada é danosa ao organismo por promover glicação de proteínas, hiperosmolaridade plasmática e aumento das concentrações de sorbitol dentro da célula, o que acarreta mudanças na função dos nervos.^(2,3)

A Organização Mundial da Saúde⁽⁴⁾ estima que 5% de todas as mortes ocorridas anualmente no mundo são decorrentes das complicações do DM, e que a mortalidade

mundial por DM tende a crescer mais de 50% nos próximos dez anos. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, 9,7% da população é diabética, o que constitui um problema de saúde pública.⁽⁵⁾

A avaliação do controle glicêmico é tradicionalmente feita através da dosagem laboratorial de glicemia e de hemoglobina glicada (A1C). A dosagem de glicemia reflete a concentração glicêmica do paciente no momento do teste; já os valores de A1C refletem a glicemia média pregressa dos últimos dois a quatro meses, avaliando em longo prazo o controle glicêmico.⁽⁶⁾

A determinação da glicemia foi utilizada durante décadas como critério diagnóstico de diabetes, sendo que a A1C era utilizada apenas para monitorar o controle glicêmico de indivíduos já diagnosticados. A partir de 2010, o uso da A1C passou a ser recomendado também para diagnóstico,

¹Professora de Bioquímica Clínica. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.

²Alunos do Curso de Farmácia. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.

³Professor de Bioestatística. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.

⁴Bioquímico. Laboratório do Hospital da Polícia Militar do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.

⁵Professor de Bioquímica Clínica. Universidade Federal do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.

Artigo recebido: 18/07/2012

Artigo aprovado: 15/02/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201900832

preconizando-se valores iguais ou maiores que 6,5% como critério para diabetes.⁽⁷⁾

Além da glicemia de jejum e da A1C, mais recentemente foram desenvolvidos outros dois parâmetros para avaliação do paciente diabético: a glicemia média estimada e a variabilidade glicêmica.⁽⁸⁾ A variabilidade glicêmica refere-se à amplitude de variação das concentrações glicêmicas durante todo o dia. Pacientes com a mesma média glicêmica podem apresentar diferenças significativas na amplitude dos picos glicêmicos, o que representa um fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia para a função endotelial, favorecendo complicações cardiovasculares no paciente diabético.^(9,10)

A glicemia média estimada (GME) é um novo conceito na avaliação do controle glicêmico e sua utilização, em conjunto com os resultados da A1C, está sendo recomendada por entidades médicas relacionadas ao diabetes.⁽¹⁰⁾ Esse valor é obtido por meio de uma equação matemática estabelecida pelo grupo de estudo denominado *A1C Derived Average Glucose (ADAG)*,⁽¹¹⁾ onde: glicose média estimada (mg/dL) = $28,7 \times A1C - 46,7$.

O estudo ADAG contou com a participação de 507 pacientes, portadores de DM tipo 1, DM tipo 2 e indivíduos não diabéticos, os quais apresentavam ampla variação étnica. A determinação de glicemia média foi feita pelo monitoramento contínuo da glicose e automonitoramento da glicemia através de métodos portáteis. O estudo durou 12 semanas, e, ao final deste período, para cada participante foram realizadas aproximadamente 2.700 medições de glicose. A partir deste estudo foi determinada a fórmula para obtenção de glicemia média estimada.⁽¹¹⁾

Indivíduos com DM precisam manter um rígido controle glicêmico para minimizar as complicações micro e macrovasculares da hiperglicemia crônica. Sabendo dessa necessidade, a proposta deste trabalho foi avaliar a relação da GME com os valores da glicemia em jejum, a fim de proporcionar ao paciente diabético uma interpretação mais simples e realista de seu estado glicêmico.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção da amostra

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (Parecer no 0005460/11), foram convidados a participar desta pesquisa 150 indivíduos que iriam realizar coleta de sangue para análises laboratoriais em um laboratório público da cidade de Curitiba-PR. Todos os participantes receberam informações sobre o estudo, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam a um questionário de inclusão.

Foram excluídos do estudo indivíduos com idade inferior a 18 anos e superior a 80 anos, com doença renal crôni-

ca, hemoglobinopatias, hepatopatias, valvulopatias e doença pulmonar. Também foram critérios de exclusão: tabagismo, uso contínuo de vitamina C, uso de drogas de abuso e/ou álcool, realização de intervenção cirúrgica nos últimos três meses, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia e uremia. Os critérios de exclusão foram elencados com base nos possíveis interferentes analíticos da determinação da hemoglobina glicada.⁽⁹⁾

Dos 150 voluntários, apenas 79 atendiam aos critérios de inclusão. Quarenta e nove indivíduos com diagnóstico prévio de DM (conforme assinalado pelo sujeito de pesquisa no questionário aplicado), de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos e trinta indivíduos saudáveis, não diabéticos (conforme assinalado pelo sujeito de pesquisa no questionário aplicado), de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, foram incluídos no grupo controle.

Coleta de sangue e processamento das amostras

Foram realizadas três coletas de sangue de cada participante do grupo DM, com um intervalo de 120 dias entre cada coleta; e uma coleta de sangue de cada participante do grupo controle. Em cada ocasião, foram coletados 10 mL de sangue de cada participante, sendo 5 mL de sangue total em tubos Vacutainer® (BD) contendo EDTAK2 para as análises de A1C, e 5 mL de sangue em tubos Vacutainer® (BD) com gel separador, para as análises de glicemia de jejum.

Após a coleta de sangue, os tubos com gel separador foram submetidos à centrifugação a 3.500 rotações por minuto (rpm) por 15 minutos, imediatamente após o processo de coagulação da amostra, que leva cerca de 5 a 12 minutos. As análises de glicemia em jejum foram realizadas com o sobrenadante. Os tubos contendo o anticoagulante EDTAK2 foram homogeneizados por 10 minutos antes das análises de A1C.

Dosagens laboratoriais

As dosagens laboratoriais de glicemia de jejum foram realizadas no autoanalisador Vitros® 350 (Johnson & Johnson), através do princípio da reflectância e metodologia enzimática (glicose oxidase).

A determinação da A1C foi realizada no autoanalisador Variant II® (Bio -ad), o qual utiliza sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com troca iônica. Esta metodologia é certificada pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*.⁽⁸⁾

Os ensaios, calibração e controle de qualidade interno e externo foram realizados conforme protocolos fornecidos pelo fabricante dos reagentes. Todas as análises laboratoriais foram realizadas no mesmo dia da coleta de sangue.

Análise dos dados

Os valores de A1C foram aplicados na fórmula determinada pelo ADAG e as médias dos valores de glicemia em jejum foram comparadas com as médias de glicemia obtidas pela equação matemática. As análises estatísticas foram realizadas com os recursos dos programas Microsoft Excel 2010 e Statistica Six Sigma (StatSoft®).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizadas três coletas de sangue, com intervalos de 120 dias entre elas, nos indivíduos do grupo DM para se obter uma média dos valores de glicemia em jejum e hemoglobina glicada desses indivíduos, minimizando a interferência de variações biológicas e/ou analíticas. O grupo controle foi formado apenas para que pudéssemos demonstrar que os valores de glicemia em jejum e hemoglobina glicada de indivíduos diabéticos são estatisticamente superiores aos de indivíduos sem diabetes.

A fórmula derivada do estudo ADAG,⁽¹⁰⁾ onde a glicemia média estimada (mg/dL) = 28,7 × A1C - 46,7) foi aplicada em 49 indivíduos diabéticos e 30 indivíduos não diabéticos, a fim de comparar os valores obtidos pela glicemia em jejum e a glicemia média estimada.

Os indivíduos do grupo DM apresentaram idade variando de 32 a 80 anos, com média de 53 anos (± 10 anos). A média da idade do grupo controle foi 21 anos (± 3 anos), estatisticamente inferior à do grupo DM (p<0,001, Teste t), com indivíduos de 18 a 25 anos. A justificativa para tal diferença foi a dificuldade de encontrar voluntários saudáveis com idade superior a 50 anos durante o período da pesquisa. Contudo, esta diferença não trouxe viés à pesquisa, já que a idade não é uma variável que interfere na aplicação da fórmula e na comparação entre os valores de glicemia em jejum e glicemia média estimada.⁽¹⁰⁾

O grupo DM foi composto por 28 homens (57,2%) e 21 mulheres (42,8%); e o grupo controle, 11 homens (36,7%) e 19 mulheres (63,3%), conforme ilustrado na Figura 1.

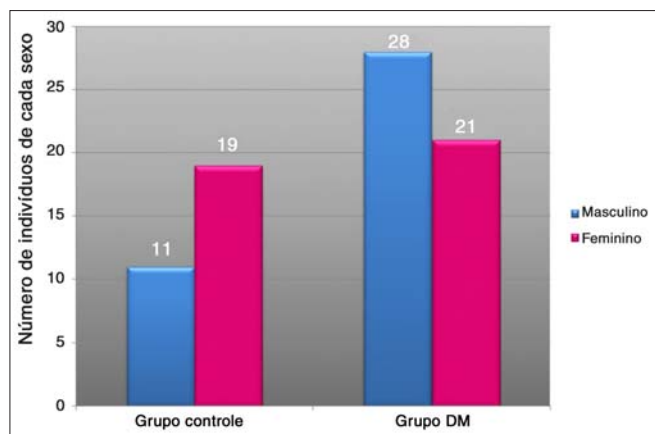


Figura 1. Distribuição da frequência de sexo entre os grupos.

Segundo a Associação Americana de Diabetes e a Sociedade Brasileira de Diabetes, valores de glicemia em jejum acima de 125 mg/dL ou hemoglobina glicada superior a 6,5%, em duas ocasiões diferentes, confirmam o diagnóstico de DM.^(1,6) Ao se avaliarem as médias de glicemia em jejum, hemoglobina glicada e GME dos grupos DM e controle, houve diferença estatisticamente significativa (p<0,001, Teste t), comprovando a estratificação da amostra em indivíduos com diabetes (grupo DM) e indivíduos sem diabetes (grupo controle), conforme demonstrado na Figura 2.

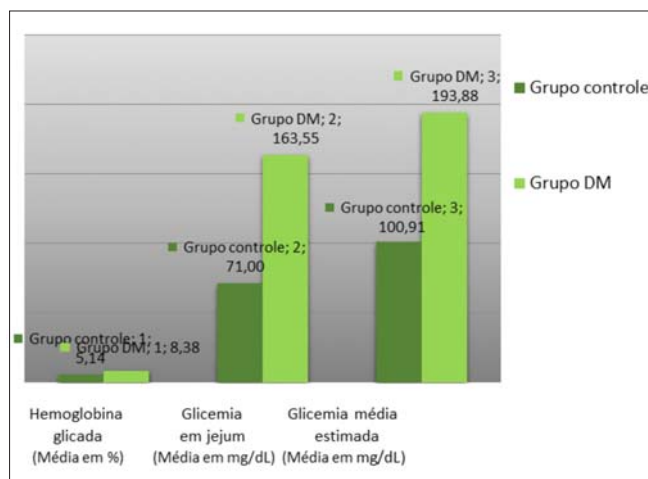


Figura 2. Médias de hemoglobina glicada, glicemia em jejum e GME dos grupos estudados.

A aplicação da fórmula de GME ao grupo controle mostrou uma glicemia média estimada de 100,9 mg/dL (±13 mg/dL), enquanto que a média de glicemia de jejum desses pacientes foi de 71 mg/dL (±7,53 mg/dL), sendo estatisticamente diferentes entre si (p<0,001, Teste t). A fórmula da GME obtida no estudo ADAG⁽¹¹⁾ foi baseada na premissa de que existe uma relação linear entre A1C e a média glicêmica plasmática, assumindo que a variação de A1C na população é aleatória ou devido à variação da concentração glicêmica. Entretanto, inúmeros trabalhos demonstraram a existência da variação biológica da A1C.^(12,13) Uma vez que a GME é estimada com base nos valores de A1C, seus resultados sofrem a interferência da variação biológica, o que pode justificar a diferença encontrada no grupo controle. Apesar da fórmula da GME ter sido desenvolvida a partir de médias glicêmicas de indivíduos diabéticos e indivíduos saudáveis, sua aplicação para o segundo grupo não tem sido indicada já que pode ser tendenciosa em virtude da variação biológica da A1C.^(12,13)

A média da glicemia em jejum do grupo DM foi de 163,55 mg/dL (± 59,75 mg/dL), enquanto a de GME foi de 193,83 mg/dL (± 58,70 mg/dL) sendo estatisticamente diferente entre si (p<0,001, Wilcoxon). Para esse teste de correlação foi considerado 5% de significância, ou seja, para

valores de probabilidade $p < 0,05$ dizemos que a correlação de Pearson (r) entre essas duas variáveis é significativa. O coeficiente de correlação foi de 0,83, o que é considerado estatisticamente elevado em virtude das variações biológicas. As análises mostram que a GME tem boa correlação com a glicemia de jejum já que apresentou baixa dispersão como mostra a Figura 3.

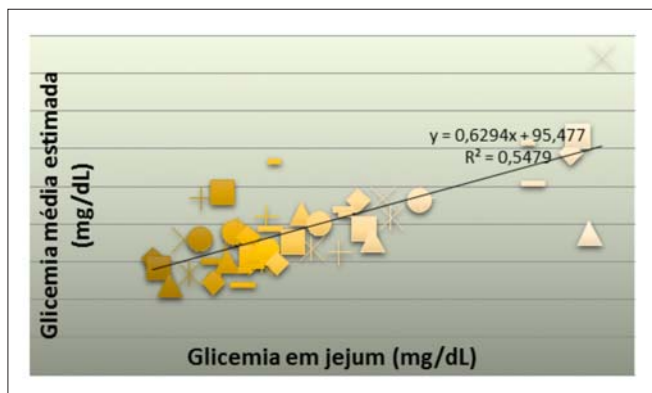


Figura 3. Dispersão dos valores de glicemia em jejum versus GME para o grupo DM.

Realizamos um teste de correlação entre as variáveis "glicemia em jejum" e "GME" subdividindo o grupo DM em um grupo com média de glicemia em jejum inferiores a 126 mg/dL (DM <126), e outro, com médias de glicemia em jejum superiores a 126 mg/dL (DM >126). O valor de 126 mg/dL foi escolhido com base no valor de referência superior para diagnóstico de DM.⁽¹⁾

Os coeficientes obtidos foram 0,2652 para o grupo DM <126 e 0,8147 para o grupo DM >126, conforme Figuras 4 e 5. Essa análise indica que a medida que os valores de glicemia em jejum aumentam, a correlação entre a glicemia de jejum e a glicemia média também aumenta.

Apesar da boa correlação entre glicemia em jejum e GME, seus valores podem diferir bastante, já que a GME se baseia nos valores de A1C, marcador de controle glicêmico de longo prazo.^(8,11)

Alguns pacientes diabéticos realizam a dieta recomendada pelo médico e fazem o uso de seus medicamentos de forma adequada apenas dias antes da coleta de sangue, com o intuito de obter um "melhor resultado" de seus exames. A glicemia em jejum avalia o estado glicêmico no momento da coleta, podendo, neste caso, sofrer a interferência dessas condutas e apresentar concentrações mais baixas. A A1C, ao contrário, reflete o estado glicêmico dos 2 a 4 meses anteriores a coleta. Uma mudança no estilo de vida do paciente apenas nos dias que antecedem a coleta, não fará com que seus valores reduzam significativamente.^(7,11,14,15)

Para entender o papel da determinação laboratorial da A1C na avaliação do paciente diabético é necessário

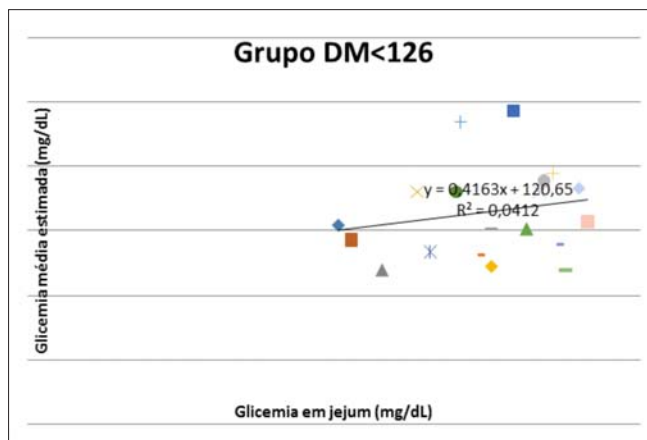


Figura 4. Dispersão dos valores de glicemia em jejum versus GME para o grupo DM <126.

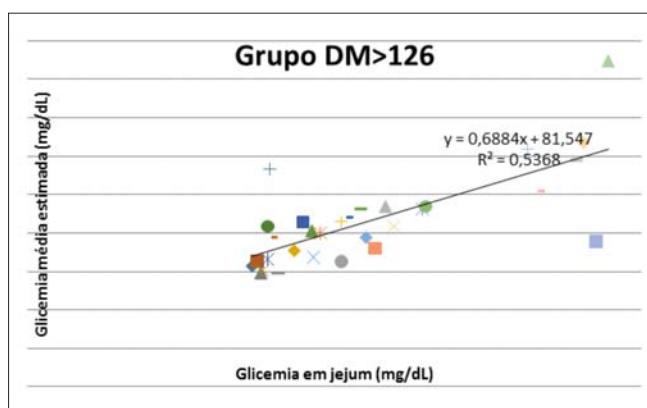


Figura 5. Dispersão dos valores de glicemia em jejum versus GME para o grupo DM >126.

entender seu conceito. O processo de "glicação" de proteínas envolve uma ligação não enzimática e estável com açúcares redutores como a glicose. O termo genérico "hemoglobina glicada" refere-se a um conjunto de substâncias formadas pelas reações entre a hemoglobina A e alguns açúcares.^(16,17) A fração HbA da hemoglobina é a predominante em adultos, sendo que a HbA0 é o principal componente da HbA e sofre glicação em outros pontos da cadeia alfa e beta da hemoglobina. Por outro lado, a HbA1 total corresponde às formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos. Existem vários subtipos de HbA1 cromatograficamente distintos, tais como HbA1a1, HbA1a2, HbA1b e HbA1c. A fração A1C é a que se refere à hemoglobina glicada propriamente dita, pois cerca de 80% ligam-se à glicose. É formada pela condensação da glicose a um resíduo de valina N-terminal de uma ou ambas as cadeias beta da hemoglobina A para formar uma base de Schiff instável (aldimina, pré-A1C). A base de Schiff pode dissociar-se ou sofrer uma modificação para formar uma cetoamina estável (A1C).^(8,17,18) A Figura 6 ilustra o processo de glicação da molécula de hemoglobina.

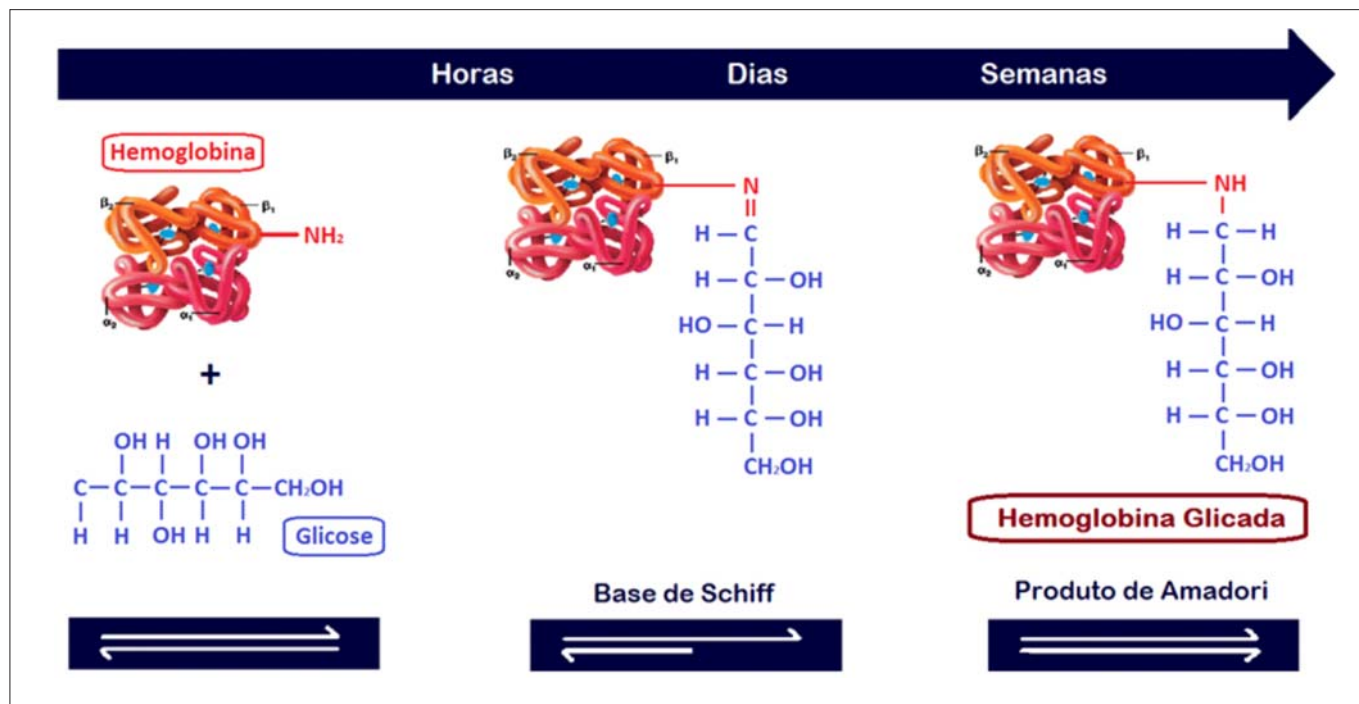


Figura 6. A molécula de hemoglobina, assim como a maioria das proteínas, se liga de forma não enzimática a açúcares como a glicose, formando uma Base de Schiff. Esta ligação é instável. Após uma série de reações, haverá a formação de um produto estável, denominado de hemoglobina glicada.

Praticamente todas as proteínas podem sofrer glicação, sendo que a albumina glicada é considerada um melhor marcador de controle glicêmico que a A1C, pois não é afetada pela alteração no tempo de sobrevivência das hemácias, hemoglobinopatias e outras alterações eritrocitárias. Contudo, os valores de referência para albumina glicada ainda não foram bem estabelecidos e seu resultado pode sofrer interferência de condições que alterem as concentrações de proteínas plasmáticas. Com isso, a utilização da hemoglobina glicada ainda é mais indicada para avaliar o controle glicêmico em longo prazo, por conveniência e por demonstrar melhor o risco de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes.^(8,19)

O valor de A1C depende da concentração de glicose plasmática, do tempo de vida do eritrócito e da variabilidade biológica da A1C. A hemoglobina glicada é resultado da glicação da hemoglobina presente em todas as hemácias circulantes no organismo, desde a mais velha, com cerca de 120 dias até aquela recém-liberada na corrente sanguínea. A glicemia recente, dos últimos trinta dias anteriores à dosagem é a que mais influencia na formação da A1C, contribuindo com 50% do seu valor. Outros 25% da A1C serão formados no segundo mês anterior ao exame, e os 25% remanescentes no terceiro e quarto mês.^(20,21) Já que a GME se baseia na A1C, também refletirá o estado glicêmico de longo prazo.

No presente estudo, a média da GME do grupo DM, 202,8 mg/dL, mostrou-se estatisticamente diferente da mé-

dia da glicemia em jejum, 159,8 mg/dL ($p < 0,001$, Teste t). Um estudo realizado na Turquia com pacientes diabéticos mostrou resultados semelhantes aos nossos, onde a comparação entre GME e glicemia em jejum apresentou forte correlação ($r = 0,757$, $p < 0,05$), mas com médias estatisticamente diferentes ($p < 0,05$, Wilcoxon).⁽²²⁾ Estes resultados podem indicar que os indivíduos do grupo DM seguiram as recomendações médicas em relação à dieta e medicamentos apenas nos dias que antecederam a coleta; no entanto, a longo prazo, tiveram um pior controle glicêmico. Por outro lado, as médias de glicemia em jejum e GME parecem não ser intercambiáveis, já que forneceram resultados discrepantes. Em pacientes onde a GME superestimar a glicemia média, um tratamento intensivo baseado apenas nos valores da GME poderia levar a quadros de hipoglicemia severa.⁽²³⁾

Em contrapartida, a falta de controle das concentrações glicêmicas expõe o paciente aos riscos da hiperglicemia crônica. As complicações microvasculares, como nefropatia, retinopatia e neuropatia, e macrovasculares, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, são responsáveis pela alta taxa de morbidade e mortalidade entre diabéticos.^(24,25)

O risco de mortalidade por doença cardiovascular é três vezes maior em diabéticos sem outros fatores de risco quando comparados a indivíduos sem diabetes.^(26,27) Só em 2000, o Sistema Único de Saúde (SUS) gastou aproximadamente 39 milhões de reais com a hospitalização

de pacientes diabéticos devido às complicações vasculares, que demandam procedimentos altamente complexos.⁽²⁸⁾

Embora não deva substituir a glicemia em jejum e A1C na avaliação do controle glicêmico, sugere-se que a GME seja calculada e reportada paralelamente aos valores de A1C e glicemia de jejum como forma de evidenciar ao paciente com DM a necessidade de atingir as metas terapêuticas sugeridas pelo médico. Para superar as limitações da GME, o ideal seria verificar o controle glicêmico do paciente de forma individualizada usando, quando possível, o monitoramento contínuo da glicemia.

CONCLUSÕES

A glicemia média estimada mostrou boa correlação com as médias de glicemia em jejum de pacientes diabéticos. Entretanto, os valores de GME e glicemia em jejum podem diferir bastante, já que a GME se baseia na A1C, marcador de controle glicêmico de longo prazo. A correlação se mostra boa em valores de glicemia em jejum superiores a 126 mg/dL, reforçando a premissa de que a fórmula para estimar GME só se mostra eficaz em pacientes com glicemia alterada.

Neste estudo, a GME foi superior às médias de glicemia em jejum em pacientes com DM, o que pode ser reflexo da falta de controle glicêmico de longo prazo, ou pela característica que a fórmula tem de superestimar os valores de glicemia. Estudos com um maior número de amostras devem ser conduzidos para esclarecer estes dados.

Abstract

The routine procedures for assessment of glycemic control in individuals with diabetes mellitus (DM) is the fasting glucose, which reflects the glucose concentration at the moment, and glycated hemoglobin (A1C), which shows glycemic status over the past four months. It has been recommended the estimated average glucose (GME) to assess glycemic control, by using the equation $GME (mg/dL) = 28.7 \times A1C - 46.7$. The GME is easier to be interpreted by the diabetic, facilitating the understanding of their glycemic status. This study evaluated the relationship between the GME and fasting glucose of diabetic patients and controls. We studied 49 diabetic (DM group), three blood samples each, at intervals of 120 days between collections, and 30 healthy individuals (control group). The average of the determinations of fasting glucose and A1C of the DM group were used for analysis. The mean values of fasting plasma glucose (mg/dL), A1C (%) and GME (mg/dL) for DM and control groups were respectively: 163.55, 183.83 and 8.38 and 71.0, 5.14 and 100.91. The formula does not bring benefits to non-diabetic subjects since overestimates glycemia. The results of fasting glucose and GME of the DM group were different ($P < 0.001$, Wilcoxon), with correlation (r) of 0.83 ($p < 0.001$). Therefore, GME has good correlation with fasting glucose, but their values may differ because of GME reflect the HbA1C, a long-term glycemic marker.

Keywords

Diabetes; Glycemic average; Estimated average glucose; Glycated hemoglobin

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
2. Jax TW. Metabolic memory: a vascular perspective. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Sep 14;9:51.
3. van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:792393.
4. Who - World Health Organization. Diabetes Programme. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/en/>. Acesso em 07 de novembro de 2010.
5. Datasus. Indicadores e Dados Básicos - IDB - Brasil - 2009. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2009/g01.def>. Acesso em 07 de novembro de 2010.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD - 2009. Disponível em: http://ipgs.kinghost.net/aperfeicoamento_2009/anch-rj/SBD_Diabetes.pdf Acesso em 30 de maio de 2012.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
8. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada (A1C). Atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. Posicionamento Oficial 3ed. 2009. Disponível em: <http://www.sbp.org.br/upload/conteudo/320090402145957.pdf>. Acesso em: 07 nov 2010.
9. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2433-8.
10. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1349-54.
11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1473-8. Erratum in *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):207.
12. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, Grotz VL, Tennill A, England J, et al. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1116-8.
13. Braga F, Dolci A, Montagnana M, Pagani F, Paleari R, Guidi GC, et al. Reevaluation of biological variation of glycated hemoglobin (HbA1c) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. *Clin Chim Acta*. 2011;412(15-16):1412-6.
14. Phillips PJ. HbA1c and monitoring glycaemia. *Aust Fam Physician*. 2012;41(1-2):37-40.
15. Múnera-Jaramillo MI, Restrepo-Lozada MA, Gómez-Bahamón LM, Mesa-Suarez Ddel R, Ramirez-Puerta BS. Glycosylated haemoglobin A1c compared to fasting plasma glucose in outpatients referred to a medical laboratory. *Rev Salud Publica (Bogotá)*. 2011; 3(6):980-9. [Article in Spanish]
16. Goldstein DE, Little RR, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1761-73.
17. Nitin S. HbA1C and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J*. 2010 Aug;51(8):616-22.
18. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009 Apr;16(2):113-8.
19. Sacks DB. Correlation between hemoglobin A1c (HbA1c) and average blood glucose: can HbA1c be reported as estimated blood glucose concentration? *J Diabetes Sci Technol*. 2007 Nov; 1(6):801-3.
20. Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. *Curr. Sci*. 2002;83:1522-32.

21. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001 Feb;47(2):153-63. Erratum in *Clin Chem* 2001 Jun;47(6):1141.
22. Bozkaya G, Ozgu E, Karaca B. The association between estimated average glucose levels and fasting plasma glucose levels. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1077-80.
23. Hempe JM, Soros AA, Chalew SA. Estimated average glucose and self-monitored mean blood glucose are discordant estimates of glycemic control. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1449-51.
24. Yamagishi S. Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. *J Cardiol*. 2011;57(3):257-62.
25. Dailey G. Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:S65-74.
26. Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia*. 2012;55(2):294-302.
27. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
28. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Disponível em: <www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/cnhd/publicacoes/home.htm>. Acesso em: 06 mai 2011.

Correspondência

Mauren Isfer Anghebem

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Paraná - UFPR

Curitiba-PR, Brasil

mauren.isfer@pucpr.br