

## Diagnosticando la diabetes mellitus tipo 2: en atención primaria, con la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada es suficiente

J. Jimeno Mollet, N. Molist Brunet, J. Franch Nadal, J. Morató Griera, I. Otzet Gramunt y P. Pons Barro

**Objetivo.** Contrastar la validez de la determinación de la hemoglobina glucosilada ( $A_{1c}$ ) como método diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la población de riesgo en atención primaria.

**Diseño.** Estudio analítico transversal.

**Emplazamiento.** Datos recogidos de la población del Estudio Raval Sud (estudio epidemiológico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en la población de riesgo).

**Participantes.** Se incluyó en el estudio a un total de 454 sujetos de esta población (edad media,  $65 \pm 13$  años; 52% varones), con un elevado riesgo de sufrir DM2, atendidos en el centro de atención primaria.

**Mediciones principales.** Se recogieron datos demográficos y analíticos (glucemia basal, sobrecarga oral de glucosa y hemoglobina  $A_{1c}$ ). Se utilizaron los criterios diagnósticos de la DM2 de la Organización Mundial de la Salud de 1999. Los valores de  $A_{1c}$  fueron estandarizados en intervalos de desviaciones estándar (DE) por encima de la media.

**Resultados.** Se detectó una correlación entre la  $A_{1c}$  y los valores de glucemia basal ( $r = 0,72$ ) y a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa ( $r = 0,43$ ). El 30% de los pacientes con glucemia basal entre 110 y 125 mg/dl presentó valores de  $A_{1c}$  superiores a los límites de referencia. Una técnica combinada de diagnóstico basada en una glucemia basal  $> 125$  mg/dl o de 110-125 mg/dl con una  $A_{1c} \geq 3$  DE (5,94%) demostró una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95%.

**Conclusiones.** En sujetos con una determinación de glucemia basal no concluyente (110-125 mg/dl), los valores de  $A_{1c}$  por encima de la media +3 DE ( $> 5,94\%$ ) son útiles para orientar el diagnóstico de diabetes e identificar a los que requieren tratamiento.

**Palabras clave:** Hemoglobina glucosilada. Diabetes mellitus. Diagnóstico. Sobrecarga oral de glucosa. Glucemia basal.

DIAGNOSING TYPE 2 DIABETES MELLITUS: IN PRIMARY CARE, FASTING PLASMA GLUCOSE AND GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN DO THE JOB

**Objective.** To determine the validity of glycosylated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) values as a method to diagnose type 2 diabetes mellitus (DM2) in a population at risk seen in primary care.

**Design.** Cross-sectional analytical study.

**Setting.** Data were obtained for the Raval Sud study population (epidemiologic study of alterations in glucose metabolism in a population at risk).

**Participants.** 454 subjects from this population (mean age,  $65 \pm 3$  years; 52% male) at high risk for DM2, seen at a primary care center, were included in the study.

**Main measures.** We recorded demographic data and laboratory values for fasting plasma glucose (FPG), oral glucose tolerance test (OGTT), and  $HbA_{1c}$ . The diagnostic criteria used for DM2 were those published by the WHO in 1999. Values for  $HbA_{1c}$  were expressed as the number of standard deviations (SD) above the mean.

**Results.** Levels of  $HbA_{1c}$  correlated with FPG ( $r=0.72$ ) and glucose levels 2 h after oral glucose overload ( $r=0.43$ ). Thirty percent of the patients with FPG between 110 and 125 mg/dL had  $HbA_{1c}$  values higher than the reference limits. A combined technique based on  $FPG > 125$  mg/dL or  $FPG$  110-125 mg/dL with  $HbA_{1c} \geq 3$  SD (5.94%) showed a sensitivity of 92% and a specificity of 95%.

**Conclusions.** When FPG is inconclusive (110-125 mg/dL), an  $HbA_{1c}$  value more than 3 standard deviations above the mean ( $> 5.94\%$ ) is useful in suggesting a likely diagnosis of diabetes and identifying patients who require treatment.

**Key words:** Glycosylated hemoglobin. Diabetes mellitus. Diagnosis. Oral glucose overload. Fasting plasma glucose.

English version available at

[www.atencionprimaria.com/85.329](http://www.atencionprimaria.com/85.329)

A este artículo sigue un comentario editorial (pág. 228)

Área Básica de Salud Raval Sud. Barcelona. España.

Correspondencia:  
Dr. J. Franch Nadal.  
ABS Raval Sud.  
Avda. Drassanes, 17-21.  
08001 Barcelona. España.  
Correo electrónico:  
19658jfn@comb.es

Manuscrito recibido el 15 de octubre de 2003.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 31 de marzo de 2004.

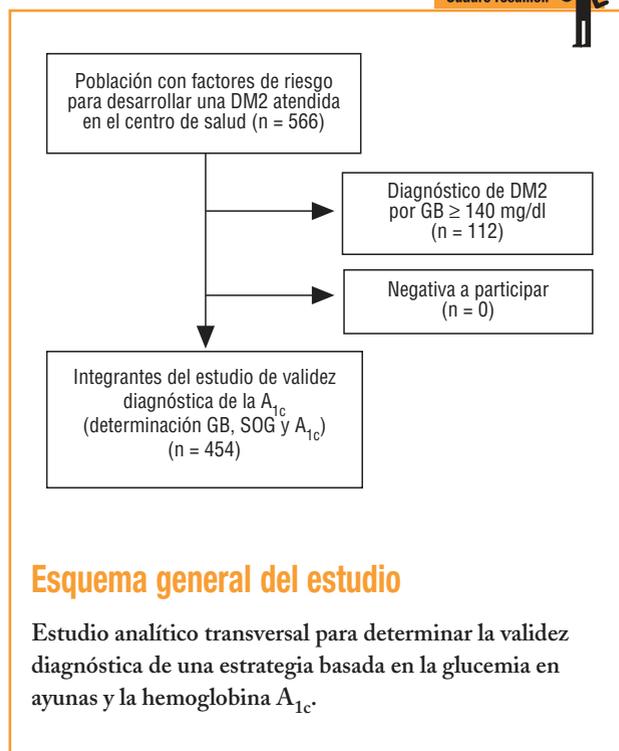
## Introducción

Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (entidad clínica) se basan en diversos estudios poblacionales en los que se constató una bimodalidad en la distribución poblacional de las cifras de glucemia plasmática (variable analítica continua), con una prevalencia mayor de las complicaciones propias de la DM en el subgrupo poblacional con glucemias más elevadas<sup>1</sup>. Mediante el procedimiento estadístico se realizó una dicotomización artificial de la glucemia y se instauró una cifra de corte para el diagnóstico de DM2. Los criterios diagnósticos para la diabetes fueron desarrollados por el National Diabetes Data Group (NDDG)<sup>2</sup> y la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>3</sup>. Posteriormente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>4</sup>, dadas la incomodidad, la variabilidad y la naturaleza no fisiológica del test de la sobrecarga oral de glucosa (SOG), recomendó el abandono de dicha prueba sistemática en favor de rebajar el límite diagnóstico de la glucemia basal (GB) ( $\geq 126$  mg/dl), que parecía predecir mejor el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares<sup>5,6</sup>. En 1999, la OMS incluyó estas recomendaciones en sus nuevos criterios diagnósticos<sup>7</sup>.

A partir del descubrimiento del incremento de una fracción de la hemoglobina del hematíe (hemoglobina glucosilada [ $A_{1c}$ ]) en presencia de hiperglucemia mantenida durante 4-8 semanas, la  $A_{1c}$  se ha convertido en la principal herramienta para el seguimiento del control metabólico en individuos diabéticos. La importancia de este parámetro ha sido reforzada por estudios como el DCCT<sup>8</sup> o el UKPDS<sup>9</sup>, que han demostrado que un mejor control glucémico reduce el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo. Entonces, si la DM se diagnostica a partir de los valores de la glucemia y la  $A_{1c}$  es un fiel reflejo del valor glucémico mantenido en las últimas semanas, ¿por qué no utilizar la  $A_{1c}$  para el diagnóstico de la DM2? La posibilidad es atractiva, ya que obviaría el uso de la incómoda y poco reproducible SOG y, por otro lado, se correlaciona muy bien con la posibilidad de presentar complicaciones crónicas. Desde que se planteó esta posibilidad se han efectuado estudios con resultados dispares<sup>6,10</sup>. Hay impedimentos importantes: la falta de estandarización de los distintos métodos de laboratorio utilizados para cuantificar la  $A_{1c}$ , su elevado coste (difícilmente asequible a los países del tercer mundo) y la falta de estudios que correlacionen la validez clínica de un punto diagnóstico de corte (tradicionalmente se ha alegado una baja sensibilidad diagnóstica)<sup>11-15</sup>. Un conjunto de 18 metaanálisis<sup>16</sup> concluye que, a pesar de que la  $A_{1c}$  no puede ser utilizada como única herramienta para el diagnóstico de diabetes, es más útil que la SOG para la toma de decisiones de tipo

### Material y métodos

#### Cuadro resumen



terapéutico. Uno de estos artículos<sup>17</sup> propone que no debería diagnosticarse DM en sujetos con una concentración plasmática de glucosa en ayunas inferior a 140 mg/dl a menos que presenten una glucosilación excesiva evidente. Los pacientes con elevaciones moderadas de la GB (110-139 mg/dl) sin glucosilación excesiva deberían ser diagnosticados de glucemia basal alterada (GBA) y tratados mediante una dieta apropiada y ejercicio físico.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar la utilidad de la determinación de la  $A_{1c}$  como método diagnóstico de DM2 en la población con factores de riesgo de desarrollar DM2 en el ámbito de la atención primaria española.

## Material y métodos

El estudio se realizó en el Centro de Atención Primaria Raval Sud de Barcelona, que atiende a una población con escasez de recursos económicos, un elevado índice de inmigración (20%) y una alta tasa de morbilidad para distintas enfermedades. Es, además, una población muy envejecida (el 29% es mayor de 65 años). Se observa una prevalencia de DM registrada del 6,6%, una de las más altas de España<sup>18</sup>.

En 1992 se inició el Estudio Raval Sud del tipo de cohortes dinámicas destinado a conocer la epidemiología de los trastornos del metabolismo de la glucosa y la aparición de las complicaciones crónicas específicas. Para cumplir el objetivo de este trabajo se analizan los datos correspondientes al momento de la inclusión de los pacientes en el mencionado estudio. Se trata, por tan-

to, de un diseño analítico transversal para validar un test diagnóstico.

Como criterios de inclusión, los sujetos debían presentar alguno de los factores de riesgo descritos por la ADA-97 para desarrollar una DM2 (antecedentes familiares de DM2, antecedentes personales de intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes gestacional, consumo prolongado de fármacos con capacidad hiperglucemiante, obesidad con un índice de masa corporal [IMC] > 30, hipertensión arterial, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dl y/o triglicéridos > 250 mg/dl)<sup>4</sup>. Se excluyó a los sujetos que no quisieron participar en el estudio. En cada sujeto se analizaron distintas variables sociodemográficas (como la edad y el sexo) y clínicas (como el IMC y la presión arterial [mmHg] según las normas del JNC-VI<sup>28</sup>). Asimismo se realizó una analítica general en la que se determinaron la GB en plasma venoso, la SOG con 75 g de glucosa (si la glucemia era < 140 mg/dl) con la medición de la glucemia a los 30, 60 y 120 min, y la hemoglobina A<sub>1c</sub> ana-

lizada por cromatografía automatizada en columna líquida de alta presión (HPLC) con un autoanalizador Menarini HA8141 (rango normal, 3,8-5,5%; media ± desviación estándar, 4,65 ± 0,43%). Posteriormente, con el fin de estandarizar los resultados, se recalcularon los valores absolutos de la A<sub>1c</sub> en términos de desviaciones estándar (DE) por encima de la media (p. ej., un valor de hemoglobina A<sub>1c</sub> del 7,23% equivale a la media + 6 DE).

En función de los valores de la glucemia basal y la SOG, los participantes fueron clasificados según los criterios de la OMS de 1999: a) normogluce-mia, cuando la GB < 110 mg/dl y < 140 mg/dl a las 2 h de la administración de glucosa (G2h); b) glucemia basal alterada (GBA) cuando la GB era de 110-125 mg/dl; c) intolerancia a la glucosa (ITG) cuando la GB era < 126 mg/dl y la G2h de 140-199 mg/dl, y d) DM2 cuando la GB era > 125 mg/dl o la G2h > 199 mg/dl.

El tamaño de la muestra estudiada fue de 454 sujetos. Para este tamaño de muestra y con las condiciones del estudio (p = 0,066 y α = 0,05), el coeficiente de error absoluto (e) es del 2,3%.

Para el análisis estadístico se utilizan distintos parámetros descriptivos (media ± DE, intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]). La normalidad de las variables numéricas se analiza mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La estadística analítica bivariable se basa en las pruebas de la χ<sup>2</sup>, test de ANOVA (F), coeficiente de correlación de Pearson (r) y sus homónimos no paramétricos.

El valor diagnóstico se analiza mediante el cálculo de la sensibilidad (S), la especificidad (E), los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), y el valor global o eficacia (VG) de los distintos puntos de corte. La «eficacia» se define como la proporción de sujetos correctamente clasificados respecto al total de los casos. Los valores predictivos se calcularon para una prevalencia del 6,6%.

**TABLA 1** Distribución de las variables demográficas y analíticas de acuerdo con las clasificaciones diagnósticas de DM2 según la OMS (1999)<sup>7</sup>

	Normogluce-mia	GBA	ITG	Diabetes
pacientes (n)	54	32	36	332
Sexo				
Varón	18	10	14	193
Mujer	36	22	22	139
Edad, años	56,4 ± 17,6	58,1 ± 19,2	59,1 ± 13,7	67,2 ± 10,4
IMC	28,2 ± 4,7	29,3 ± 4,1	30,3 ± 5,2	29,8 ± 5,0
GB, mg/dl	92 ± 8,7	120 ± 3,4	107 ± 15,4	180 ± 80
G2h, mg/dl	107 ± 20,3	115 ± 16,3	173 ± 17,5	223 ± 55,6
A <sub>1c</sub> , %	4,98 ± 0,59	5,42 ± 0,45	5,12 ± 0,46	7,04 ± 2,04
Colesterol total, mg/dl	206 ± 43,2	235 ± 33,6	244 ± 38,3	229 ± 49,1
cHDL, mg/dl	47,3 ± 11,6	45,1 ± 13,0	44,4 ± 10,8	42,5 ± 11,7
cLDL, mg/dl	135 ± 37,0	155 ± 26,2	168 ± 41,7	154 ± 46,4
Triglicéridos, mg/dl	124 ± 65,9	170 ± 145	162 ± 122	163 ± 91
PAS, mmHg	131 ± 21,3	135 ± 19,6	135 ± 17,4	143 ± 21,1
PAD, mmHg	75 ± 14,0	77 ± 13,3	81 ± 8,6	84 ± 12,0

DM2: diabetes mellitus tipo 2; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa; IMC: índice de masa corporal; GB: glucemia basal; G2h: glucemia tras 2 h de administración de sobrecarga oral de glucosa; A<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A1C; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

## Resultados

El estudio incluyó a 454 individuos, de los cuales 235 eran varones y 219 mujeres. La media de edad de la muestra fue de 64,6 ± 13,2 años y el 20% de los pacientes era mayor de 75 años. La media encontrada de IMC fue 29,63 ± 4,97, con un 3% de los casos clasificados como afectados de obesidad mórbida (IMC > 40).

La distribución de las características demográficas y analíticas de los pacientes según los distintos grupos diagnósticos se expone en la tabla 1. En este análisis descriptivo de la muestra se observa que las cifras de glucemia en los sujetos normales fueron significativamente inferiores a las de los disglucémicos (GBA o ITG) y en éstos con respecto a los diabéticos (p < 0,001). La media de A<sub>1c</sub> fue superior en los diabéticos, con significación estadística respecto la del resto a de categorías: el 7,04 frente al 4,98% (normogluce-mia), 5,42% (GBA), 5,12% (ITG); p < 0,001. Los pacientes con GBA presentaron valores ligeramente superiores de A<sub>1c</sub> que los del grupo con ITG, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

La A<sub>1c</sub> se correlacionó de forma significativa con la GB (r = 0,72; p < 0,001) y con la concentración de glucosa a los 30 min (r = 0,27; p = 0,01), a los 60 min (r = 0,39; p < 0,001) y a las 2 h (r = 0,43; p < 0,001) de la SOG.

En la tabla 2 se muestra la distribución de las cifras de A<sub>1c</sub> obtenidas en los distintos casos según el grupo diagnóstico. Todos los casos observados con valores de A<sub>1c</sub> superior-

**TABLA 2** Distribución de los valores de A<sub>1c</sub> de acuerdo con las clasificaciones diagnósticas de DM2 según la OMS (1999)<sup>7</sup>

A <sub>1c</sub> , %	Normoglicemia	GBA	ITG	DM2
	n = 54	n = 32	n = 36	n = 332
< 3,36 (- 3 DE)	0	0	0	0
3,36 a 3,79 (-3 a -2 DE)	0	0	0	0
3,79 a 4,22 (-2 a -1 DE)	0	0	0	0
4,22 a 4,65 (-1 DE a media)	16 (64)	0	8 (32)	1 (4)
4,65 a 5,08 (media a +1 DE)	24 (44)	6 (11)	6 (11)	19 (34)
5,08 a 5,51 (+1 a +2 DE)	10 (10)	18 (17)	16 (15)	61 (58)
5,51 a 5,94 (+2 a +3 DE)	4 (8)	2 (4)	4 (8)	41 (80)
5,94 a 6,37 (+3 a +4 DE)	0	6 (10)	2 (3)	52 (87)
6,37 a 6,80 (+4 a +5 DE)	0	0	0	39 (100)
6,80 a 7,23 (+5 a +6 DE)	0	0	0	12 (100)
7,23 a 7,66 (+6 a +7 DE)	0	0	0	8 (100)
7,66 a 8,09 (+7 a +8 DE)	0	0	0	13 (100)
8,09 a 9,81 (+8 a +12 DE)	0	0	0	50 (100)
> 9,81 (+12 DE)	0	0	0	36 (100)

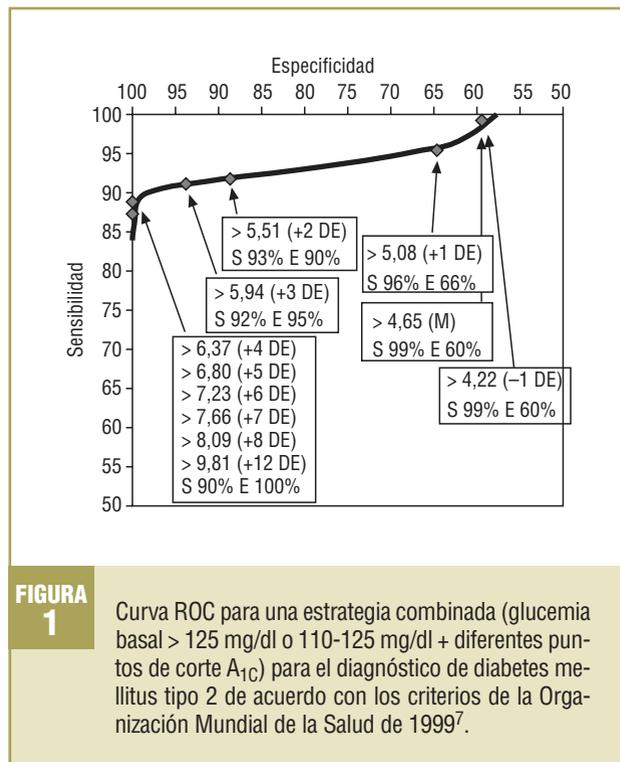
DM2: diabetes mellitus tipo 2; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a glucosa; DE: desviación estándar.  
Entre paréntesis, los porcentajes para cada rango de A<sub>1c</sub>.

res al 6,37% (media + 4 DE) tenían DM2, mientras que no se detectó ningún caso de diabetes con A<sub>1c</sub> inferior al 4,22% (media - 1 DE). Los casos con GBA presentaban valores de A<sub>1c</sub> del 4,65-6,37% (entre la media y +4 DE). En el grupo de ITG se detectaron valores de A<sub>1c</sub> de 4,22-6,37% (entre -1 y +4 DE), destacando el hecho de que ocho de los 36 casos con ITG (22%) tenían valores más bajos que la media (4,22-4,65%).

**TABLA 3** Validez de las diferentes cifras de corte de la hemoglobina A1C para el diagnóstico de DM2 en el total de la muestra de acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS de 1999<sup>7</sup>

A <sub>1c</sub>	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo (%)		Valor global (%)
			Positivo	Negativo	
≥ 4,22% (-1 DE)	100	0	73,1	-	73,1
≥ 4,65% (media)	99,7	19,7	77,2	96,0	78,2
≥ 5,08% (+1 DE)	94,0	49,2	83,4	75,0	81,9
≥ 5,51% (+2 DE)	75,6	85,3	93,3	56,2	78,2
≥ 5,94% (+3 DE)	63,3	93,4	96,3	48,3	71,4
≥ 6,37% (+4 DE)	47,6	100	100	41,2	61,7
≥ 6,80% (+5 DE)	35,8	100	100	36,4	53,1
≥ 7,23% (+6 DE)	32,2	100	100	35,2	50,4
≥ 7,66% (+7 DE)	29,8	100	100	34,4	48,7
≥ 8,09% (+8 DE)	25,9	100	100	33,2	45,8
≥ 9,81% (+12 DE)	10,8	100	100	29,2	34,8

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DE: desviación estándar.



El diagnóstico de DM2 en los pacientes con una GB < 110 mg/dl (pero con SOG patológica) fue excepcional y sólo representó el 1,2% del total de casos de DM2. De los 80 pacientes con GB de 110-125 mg/dl, el 30% tenía valores de A<sub>1c</sub> que superaban el rango de la normalidad (A<sub>1c</sub> > 5,5%), el 15% tenía una A<sub>1c</sub> > 5,94% (+3 DE) y no se observó ningún caso con A<sub>1c</sub> > 6,8% (+5 DE).

En la tabla 3 se expone la validez de las distintas cifras de corte de A<sub>1c</sub> en el total de la muestra, para establecer el diagnóstico de DM2.

En la tabla 4 se expresa la validez diagnóstica de una estrategia basada en los valores de la GB y la A<sub>1c</sub>, de forma que se considera «diabéticos» a los sujetos que presentan una GB > 125 mg/dl o una GB ≥ 110 mg/dl con glucosilación excesiva (A<sub>1c</sub> ≥ determinado punto de corte). Observamos que se incrementa espectacularmente la validez de todos los puntos de corte de la A<sub>1c</sub>, alcanzando su máxima eficacia (VG del 93%) para la A<sub>1c</sub> ≥ 5,94% (media + 3 DE), con una sensibilidad del 92,2% y una especificidad del 95,1%. La representación gráfica de la curva ROC se muestra en la figura 1.

**Discusión**

Nuestro estudio fue llevado a cabo en un centro de atención primaria localizado en el Raval, un barrio de Barcelona con unas características demográficas particulares. El bajísimo nivel sociocultural de la población podría influir en que haya un infradiagnóstico previo de la enfermedad. Además, en la muestra estudiada se observó una edad media avanzada (de 64,6 años, con un 20% mayor de 75 años) y un alto porcentaje de obesidad (IMC medio, 29,6). El diagnóstico estándar mediante GB y SOG se realizó sobre una población seleccionada con un elevado riesgo de desarrollar diabetes. Por estos motivos, la prevalencia de DM2 detectada en la muestra es mucho mayor que la de la población general, pero es la esperada para una muestra de las características antes descritas. Creemos que este hecho puede favorecer la sobrestimación de los valores predictivos positivos y negativos, pero no afecta a los valores de la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte del test diagnóstico.

Diversos estudios prospectivos han confirmado la relación entre los valores de la glucemia y la génesis de las complicaciones crónicas<sup>19-21</sup>. Por tanto, es lógico que el diagnóstico de la DM2 se base en la situación glucémica. El principal problema estriba en intentar establecer un punto de corte en una variable cuantitativa continua.

El segundo gran problema es saber cuál de las distintas formas de medir la glucemia es la que mejor puede diagnosticar la enfermedad (es decir, predecir la presencia de las complicaciones crónicas): la GB, la glucemia posprandial, la SOG, el perfil glucémico de todo el día, etc. Algunas de ellas son muy poco reproducibles y tienen una gran variabilidad (como la SOG)<sup>22</sup>, y otras tienen poca capacidad predictiva (una glucemia aislada)<sup>23,24</sup>. Si la hiperglucemia es tóxica<sup>25</sup>, lo lógico es que utilizáramos una medida que cuantificase su intensidad y el tiempo de duración, como lo hace la A<sub>1C</sub>.

Se ha demostrado ampliamente la relación de la A<sub>1C</sub> con las demás formas de medir la glucemia<sup>5,6,17</sup>. En nuestro trabajo, la relación más intensa de la A<sub>1C</sub> se ha advertido con la GB (r = 0,72). También hemos observado que, mientras que la GB y la A<sub>1C</sub> parecen más útiles para detectar la diabetes, la G2h parece más adecuada para detectar a los sujetos normales (valores significativamente inferiores en este grupo).

Para una primera aproximación a la utilidad de la A<sub>1C</sub> en el diagnóstico de la DM2, analizamos el valor de distintos

**TABLA 4**

**Validez diagnóstica de una estrategia combinada (glucemia basal > 125 mg/dl o de 110-125 mg/dl + diferentes puntos de corte A1C) para el diagnóstico de DM2 de acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS de 1999<sup>7</sup>**

A1c	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo (%)		Valor global (%)
			Positivo	Negativo	
≥ 4,22% (-1 DE)	98,8	59,7	86,7	94,9	88,1
≥ 4,65% (media)	98,8	59,7	86,7	94,9	88,1
≥ 5,08% (+1 DE)	96,4	65,6	88,4	87,0	88,1
≥ 5,51% (+2 DE)	92,8	90,2	96,3	82,1	92,1
≥ 5,94% (+3 DE)	92,2	95,1	98,1	81,7	93,0
≥ 6,37% (+4 DE)	89,8	100	100	78,2	92,5
≥ 6,80% (+5 DE)	89,2	100	100	77,2	92,1
≥ 7,23% (+6 DE)	89,2	100	100	77,2	92,1
≥ 7,66% (+7 DE)	89,2	100	100	77,2	92,1
≥ 8,09% (+8 DE)	89,2	100	100	77,2	92,1
≥ 9,81% (+12 DE)	89,2	100	100	77,2	92,1

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DE: desviación estándar.

Discusión  
Cuadro resumen



**Lo conocido sobre el tema**

- El diagnóstico de la DM2 se basa en un punto de corte de la glucemia (basal o tras sobrecarga oral de glucosa) con capacidad predictiva sobre el desarrollo de complicaciones.
- La hemoglobina A<sub>1C</sub> se correlaciona intensamente con la glucemia y con la presencia de complicaciones.
- Hay impedimentos (entre los que destaca la falta de estandarización de la técnica de laboratorio) y poca experiencia para recomendar la hemoglobina A<sub>1C</sub> como método de diagnóstico de la DM2.

**Qué aporta este estudio**

- La hemoglobina A<sub>1C</sub> mantiene una buena correlación con la glucemia (principalmente con la basal) y es por sí sola una buena prueba diagnóstica para la DM2 (sensibilidad aceptable y alta especificidad).
- Una estrategia diagnóstica a partir de la glucemia basal y la A<sub>1C</sub> (glucemia basal > 125 mg/dl o 110-125 mg/dl + A<sub>1C</sub> ≥ 6%) tiene una excelente validez diagnóstica (sensibilidad del 92% y especificidad del 95%).
- En los sujetos con glucemias basales no diagnósticas (110-125 mg/dl), podemos obviar la incómoda y poco reproducible sobrecarga oral de glucosa si efectuamos la determinación de la hemoglobina A<sub>1C</sub>.

puntos de corte en el total de la muestra de pacientes con riesgo de padecer una DM2. Si decidimos que los sujetos con  $A_{1C} \geq 5,51\%$  (media + 2 DE) son diabéticos, este hecho lleva aparejadas una sensibilidad y una especificidad aceptables (el 76% y el 85%, respectivamente). Si elevamos el punto de corte, aumentaremos la especificidad, pero a costa de reducir la sensibilidad. Si intentamos comparar estos valores con los obtenidos en otros estudios, observamos que los resultados son similares, a pesar de las diferencias en las poblaciones de referencia. Así, Engelgau et al<sup>6</sup> obtienen, con un valor de  $A_{1C} \geq 6,7\%$ , una sensibilidad del 68% y una especificidad del 99%. En el metaanálisis de Peters et al<sup>16</sup> se obtienen sensibilidades del 66 y 36%, con especificidades del 98 y el 100% para los puntos de corte del 6,3% (media + 2 DE) y del 7,3% (media + 4 DE). Ambos estudios se han realizado exclusivamente sobre el grupo que tuvo SOG diabéticas. Nosotros hemos preferido utilizar como población de referencia a todos los casos de la muestra (SOG diabéticas o GB diagnósticas con criterios de la OMS de 1999), porque se corresponde más con la realidad de la práctica diaria. Un estudio realizado por Rohlfing et al<sup>26</sup> en una población norteamericana obtuvo una sensibilidad del 63,2% y una especificidad del 97,4% con una cifra de corte de  $A_{1C} \geq 6,1$  (+2 DE). Otros autores<sup>27</sup> han obtenido resultados similares. La Sociedad Japonesa de Diabetes<sup>28</sup> recomienda utilizar como criterio diagnóstico de DM2 una  $A_{1C} \geq 6,1\%$  (+2 DE).

Sin embargo, uno de nuestros objetivos era encontrar una estrategia diagnóstica fácil y fiable. La práctica de una SOG no lo es. En nuestra realidad, se solicita de manera excepcional y casi nunca o nunca basamos nuestras decisiones terapéuticas en su resultado. Por otro lado, la DM2 es excepcional cuando la GB es repetidamente inferior a 110 mg/dl (el 1,2% de los casos de DM2 en nuestro estudio). En el trabajo de Ko et al<sup>29</sup> se valoró el grado de importancia de la SOG para la confirmación del diagnóstico de DM2. Los resultados apuntaron a que sólo era necesario realizarla en los individuos que presentaran una GB de 110-140 mg/dl y una  $A_{1C} \geq 5,5\%$  (con un 84% de sensibilidad y especificidad).

Diversos estudios demostraron que, para el diagnóstico de diabetes, la determinación de  $A_{1C}$  o de la GB resulta, por lo menos, tan útil como la cuantificación de la glucosa plasmática a las 2 h de la SOG<sup>5,16,17,22,23</sup>. Tsuji et al<sup>27</sup> exponen que la determinación conjunta de GB y  $A_{1C}$  aumenta de forma estadísticamente significativa el número de diagnósticos de diabetes en comparación con la utilización de sólo uno de estos parámetros.

Con todo ello, diseñamos una estrategia diagnóstica lógica, basada en los valores de la GB recomendados en la actualidad ( $GB > 125$  mg/dl) y en la validez de la  $A_{1C}$ , que permita obviar la SOG cuando la GB no es diagnóstica (entre 110 y 125 mg/dl). En esta última situación, si la  $A_{1C}$  resulta ser  $\geq 5,94\%$  (media + 3 DE), el diagnóstico de DM2 es muy fiable y permite acertar en el 93% de los casos.

## Conclusiones

A pesar de las limitaciones del estudio, nos gustaría extraer algunas consideraciones prácticas acordes con las efectuadas por otros autores<sup>5,10,16,17,22,26-29</sup>. Creemos que una combinación de los valores de la GB y la  $A_{1C}$  puede resultar de extraordinaria utilidad para establecer el diagnóstico de la enfermedad diabética:

- Si la GB es repetidamente superior a 125 mg/dl, debe establecerse el diagnóstico de DM2, y será necesaria una determinación de la  $A_{1C}$  para valorar su estado metabólico y orientar el tratamiento.
- Si la GB es repetidamente inferior a 110 mg/dl, es probable que el paciente deba ser considerado como normal.
- Si la GB oscila entre 110-125 mg/dl, es posible que haya una alteración de la tolerancia a los hidratos de carbono y, por tanto, parece recomendable efectuar una determinación de la  $A_{1C}$ . Si los valores son inferiores a la media + 3 DE ( $< 5,94\%$  en nuestro caso), está indicado realizar un seguimiento periódico del enfermo con un especial abordaje de los factores de riesgo para desarrollar la DM2 (obesidad, sedentarismo, etc.). Si la  $A_{1C}$  es superior a esa cifra, el enfoque práctico es que debe ser considerado como un diabético y se instaurarán medidas higiénico-dietéticas más agresivas; asimismo, es probable que se deba valorar el tratamiento farmacológico a corto plazo.

Esperemos que en un futuro no muy lejano se unifiquen y estandaricen las técnicas de laboratorio para determinar la  $A_{1C}$  y así poder identificar con mayor facilidad a los individuos que requieren alguna intervención para prevenir el desarrollo y la progresión de la enfermedad y sus complicaciones crónicas.

## Bibliografía

1. Zimmet P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes: an epidemiological overview. *Diabetologia* 1982;22:399-411.
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
3. World Health Organisation Study Group. Diabetes mellitus. WHO Tech Rep Ser 1985;727:1-104.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
5. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994;308:1323-8.
6. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and A1C levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785-91.

7. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
8. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
10. Park S, Barrett-Connor E, Wingard DL, Shan J, Edelstein S. GHb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996;19:450-6.
11. Santiago JV, Davis JE, Fiaher F. Hemoglobin A1c levels in a diabetes detection program. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:578-80.
12. Cederholm J, Ronquist G, Wibell L. Comparison of glycosylated hemoglobin with oral glucose tolerance test. *Diabet Metab* 1984;10:224-9.
13. Gibb I, Parnham AJ, Lord C, Steffes MW, Buckska J, Marshall S. Standardization of glycated haemoglobin assays throughout the Northern region of England: a pilot study. *Diabetic Med* 1997;14:584-8.
14. Gillery P, Dumont G, Vassault A. Evaluation of GHb assays in France by national quality control surveys. *Diabetes Care* 1998;21:265-70.
15. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care* 1998;21:261-4.
16. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus. An analysis using glycosylated hemoglobin levels. *JAMA* 1996;276:1246-52.
17. Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 1999;281:1203-10.
18. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994;102:306-15.
19. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of A1C with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41:202-8.
20. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:90-6.
21. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
22. Mooy JM, Grootenhuys PA, De Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance test in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39:298-305.
23. Knowler WC. Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment, and prevention. *Diabetes Care* 1994;17:445-50.
24. Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KG. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabetic Med* 1990;7:603-10.
25. Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med* 1996;124:86-9.
26. Rohlfing C, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Harris MI, et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the US population. *Diabetes Care* 2000;23:187-91.
27. Tsuji I, Nakamoto K, Hasegawa T, Hisashige A, Inawashiro H, Fukao A, et al. HbA1c was as accurate as fasting plasma glucose for diabetes screening. Receiver operating characteristic analysis on fasting plasma glucose, HbA1c, and fructosamine on diabetes screening. *Diabetes Care* 1991;14:1075-7.
28. Takahashi Y, Noda M, Tsugane S, Kuzuya T, Ito C, Kadowaki T. Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of HbA1c among health checkup participants on Miyako Island, Japan. *Diabetes Care* 2000;23:1092-6.
29. Ko TC, Li JKY, Chan JCN, So WI, Yeung VTF, Wai HPS, et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and A1C or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998;21:1221-5.

## COMENTARIO EDITORIAL

## Validez de las pruebas diagnósticas de la diabetes

**M. Birulés Pons**

ABS Poblenou. Miembro del GEDAPS. Barcelona. España.

El artículo sobre el estudio Raval Sud publicado en este número de ATENCIÓN PRIMARIA constituye el primer intento conocido en nuestro país de validar el diagnóstico de la diabetes con la utilización de la HbA<sub>1c</sub> en población de alto riesgo de diabetes.

En primer lugar, hay que diferenciar los métodos diagnósticos según se trate de:

1. Estudios epidemiológicos donde clásicamente se ha utilizado la sobrecarga oral de glucosa (SOG), con una sola determinación a las 2 h.

2. El cribado de población con alto riesgo de diabetes, en la que se recomienda sobre todo la determinación de la glucemia plasmática basal en ayunas (GB) por ser precisa, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. Muchos

### Puntos clave

- El estudio del Raval valida el diagnóstico de diabetes con la combinación de la GB y la HbA<sub>1c</sub> en una población con alto riesgo de diabetes.
- Un programa nacional de estandarización de la HbA<sub>1c</sub> no sólo es necesario para basar nuestras decisiones de tratamiento en las mismas cifras (porcentajes) de acuerdo con el DCCT y el UKPDS, sino que facilitará la adopción de un umbral para el diagnóstico.
- El GEDAPS aconseja la determinación de la HbA<sub>1c</sub> en los casos de GBA, ya que es un buen predictor del desarrollo de diabetes. Un valor superior a 2 DE (límite superior) indica una alta probabilidad de que se trate de un diabético o ITG y, en estos casos, la SOG puede estar indicada (decisión muy académica pero poco práctica). Esta estrategia puede ahorrarnos hasta un 80% de las SOG cuando la HbA<sub>1c</sub> sea normal.
- El abandono de la SOG es motivo de controversia, pero la realidad es que apenas se utiliza, excepto en la mujer gestante, en la que es imprescindible.

autores han propuesto la necesidad de incorporar la determinación de la HbA<sub>1c</sub>, bien con finalidad diagnóstica, bien para acotar a los sujetos que han de someterse a una SOG por presentar valores de glucemia por debajo del umbral diagnóstico, pero con HbA<sub>1c</sub> por encima de su límite superior normal (2 DE). Con esta última estrategia podemos evitar hasta un 80% de las SOG innecesarias<sup>1</sup>.

3. El diagnóstico clínico en un individuo concreto se establece según los mismos criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997, los de la OMS de 1999, pero difieren radicalmente en cuanto al uso de la SOG en la glucemia basal alterada (GBA).

La decisión reciente del comité de expertos de la ADA<sup>2</sup> de reducir el límite inferior de normalidad de la GB de 110 a 100 mg/dl tiene como finalidad detectar mediante la GBA

(100-125 mg/dl) a un número de sujetos similar que con la ITG que puedan beneficiarse de las intervenciones sobre los estilos de vida que han demostrado ser efectivas para retrasar la aparición de la diabetes. No obstante, ha sido una medida controvertida<sup>3</sup> por no tener en cuenta la relación coste-beneficio de esta decisión, que va a duplicar la prevalencia de la GBA<sup>3</sup> y que por sí sola bien merece un editorial.

Han sido necesarios estudios epidemiológicos en distintas poblaciones para decidir que el punto de corte de la GB de 126 mg/dl es el más equiparable a la glucemia de 200 mg/dl 2 h después de una SOG, aunque ambos métodos no permiten detectar a los mismos pacientes ni tienen la misma capacidad diagnóstica, ya que miden alteraciones distintas. La consideración y utilización de la SOG como prueba de referencia son una constante en la bibliografía, a falta de un patrón de referencia mejor, y se justifica más por razones históricas y de consenso que por sus cualidades intrínsecas<sup>4</sup>.

El escaso uso en la práctica clínica diaria de la SOG (menos del 20% de los diabéticos son diagnosticados por este método) y sus limitaciones diagnósticas (tabla 1) han dado lugar a que la ADA desaconseje su uso frente a la GB, considerada de elección. No hay unanimidad en este punto, ya que la OMS y el Consenso Europeo continúan recomendando la práctica de la SOG en la categoría de la GBA para identificar entre éstos a los pacientes que cumplan criterios de diabetes o ITG, lo que no parece muy operativo, dados el volumen de pacientes con criterios de GBA y la necesidad de confirmar el resultado con una segunda determinación que, debido a la variabilidad de la medida<sup>3</sup> (> 15%) y los inconvenientes de ésta, raramente se realiza. La GB se incrementa con la edad de la tercera a la sexta décadas de la vida, y luego no se modifica<sup>5</sup>. Por el contrario, las glucemias 2 h después de la SOG son marcadamente superiores en mayores de 65 años<sup>2,4</sup>. No hay evidencias de un incremento de resistencia a la insulina que justifique este exceso de sensibilidad de la SOG en ancianos, que da lugar a diferencias significativas de prevalencia de diabetes al utilizar uno u otro método. En la cohorte de San Antonio<sup>2</sup>, los diabéticos diagnosticados por SOG tenían cinco veces más probabilidades de regresar a la tolerancia normal a la glucosa en los 7-8 años siguientes que los diagnosticados por GB (n = 125 mg/dl).

El coeficiente de variabilidad de la GB es del 5 al 7%<sup>5</sup>. Si aplicamos un coeficiente de variación biológico del 6,9% a un verdadero valor de GB de 126 mg/dl, el intervalo de confianza del 95% varía de 109 a 143 mg/dl.

En presencia de síntomas clásicos de diabetes, el diagnóstico no suele ofrecer dudas y, por ello, basta una sola determinación de la glucemia (> 200 mg/dl). El problema se presenta en individuos asintomáticos en los que el diagnóstico se basa exclusivamente en umbrales de glucemia que varían día a día, lo que justifica su confirmación con una segunda determinación. La variabilidad excesiva para

**TABLA 1** Limitaciones de la sobrecarga oral de la glucosa (SOG)

Elevada variabilidad intraindividual, del 16,7%
Baja repetibilidad frente a la glucemia basal, del 6,4%
Escasa utilización en la práctica
Escaso cumplimiento de las condiciones necesarias para su correcta utilización
Es incómoda y consume mucho tiempo (enfermería y paciente)

la SOG justifica la propuesta del comité de expertos de la ADA de que debe abandonarse en favor de la GB. El mismo comité se pronuncia contra la propuesta de incluir ya la HbA<sub>1c</sub> como nuevo método diagnóstico, a pesar de tener una buena correlación con el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, por considerar que su correlación con la GB no es suficientemente sólida y por la falta de estandarización de sus resultados para que sean comparables. Es probable que el comité también haya tenido en cuenta la discrepancia que se obtendría al identificar a tres subpoblaciones distintas según el criterio utilizado, lo que podría aumentar la confusión.

El abandono de la SOG puede ser sustituido por la determinación de la HbA<sub>1c</sub>, mucho más reproducible, con un coeficiente de variación menor del 3% (en el estudio del Raval era del 2%), que determina una hiperglucemia mantenida durante 12 semanas (frente a hiperglucemias aisladas) y que combinada con la GB permite mejorar la sensibilidad y especificidad de esta última.

Las limitaciones de esta estrategia se centran en su menor accesibilidad, la ausencia de estandarización universal (en Estados Unidos es del 95%; en Japón, una vez completada la estandarización, ya se acepta como método diagnóstico; en Europa se está iniciando...). Así, los valores normales del estudio del Raval son 0,5 puntos inferiores al rango de referencia del DDCT, lo que quizá explica por qué el punto de corte obtenido es superior a tres desviaciones estándar de la media, cuando la mayoría de autores lo sitúan por encima de dos.

Otra limitación conocida, pero que no parece afectar a las conclusiones del estudio, es la modificación de los valores de la HbA<sub>1c</sub> por cualquier circunstancia que afecte a la vida media de los hematíes (hemoglobinopatías, anemia hemolítica, transfusiones). Parece que con el analizador HPLC este problema se minimiza<sup>5</sup>.

¿Los resultados del Raval pueden aplicarse a otras poblaciones? El presente estudio se ha realizado con una población cuyas características se alejan de la media: se trata de una población muy envejecida (mayor sensibilidad de la SOG), con un 20% de inmigrantes (etnias distintas), un índice de masa corporal muy elevado y una prevalencia de diabetes en la población de riesgo estudiada del 73%. Todo ello dificulta la generalización de sus resultados. Aunque los valores de sensibilidad y especificidad no varían con la prevalencia, sí lo hacen los valores predictivos, que pueden ser muy inferiores. Por otra parte, la ausencia de estandarización de la determinación de la HbA<sub>1c</sub> sólo per-

mite por el momento extrapolar los resultados a poblaciones similares que utilicen también un cromatógrafo de alta resolución como el del estudio. Un programa nacional de estandarización de la HbA<sub>1c</sub> no sólo es necesario para basar nuestras decisiones de tratamiento en las mismas cifras (porcentajes) de acuerdo con el DCCT y el UKPDS, sino que facilitará la adopción de un umbral para el diagnóstico.

El GEDAPS aconseja la determinación de la HbA<sub>1c</sub> en los casos de GBA, ya que es un buen predictor del desarrollo de diabetes. Un valor superior a 2 DE (límite superior) indica una alta probabilidad de que se trate de un diabético o ITG y, en estos casos, la SOG puede estar indicada (decisión muy académica pero poco práctica). Esta estrategia puede ahorrarnos hasta un 80% de las SOG cuando la HbA<sub>1c</sub> sea normal. De todas formas, en el rango de GBA, un abordaje multifactorial de todos los factores de riesgo cardiovascular es más eficiente y obtiene una disminución mayor del riesgo cardiovascular que centrarnos exclusivamente en la glucemia. Es probable que la identificación clínica del síndrome metabólico, que puede cursar con GBA, ITG o diabetes, y actuar sobre todos los factores de riesgo<sup>6</sup> sea más útil que perder el tiempo en diferenciar los trastornos de regulación de la glucosa, que no van a modificar sensiblemente nuestra actuación.

## Bibliografía

1. Perry RC, Shankar RV, Fineberg N, McGill J, Baron AD. HbA<sub>1c</sub> measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose. The early diabetes intervention program (EDIP). *Diabetes Care* 2001;24:465-71.
2. 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.
3. Schriger DL, Lorber B. Lowering the cut point for impaired fasting glucose. Where is the evidence? Where is the logic? *Diabetes Care* 2004;27:592-5.
4. Davidson MB. Counterpoint: the oral glucose tolerance test is superfluous. *Diabetes Care* 2002;25:1883-5.
5. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrot M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:750-86.
6. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249:225-35.