

Reproducibilidad de la prueba de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con glucosa alterada en ayunas

M. Á. Martínez^a, D. Real de Asúa^a, R. Torres^b, J. I. Bernardino^a, L. F. Pallardo^c y J. García-Puig^a, en representación del Grupo de Trabajo MAPA (Madrid Presión Arterial)

^aUnidad Metabólico-Vascular. Servicio de Medicina Interna. ^bLaboratorio de Bioquímica.

^cServicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Fundamento y objetivos. La glucemia alterada en ayunas (GAA) se define por una glucemia basal comprendida entre 5,6 y 6,9 mmol/l en sujetos sin diabetes conocida. Los objetivos del presente estudio fueron: a) analizar la reproducibilidad de la glucemia post-sobrecarga oral de glucosa (SOG) y b) evaluar la concordancia entre los diagnósticos basados en dicha prueba.

Sujetos y método. Estudio transversal en adultos diagnosticados de GAA. El estudio consistió en la repetición de una SOG (75 g).

Resultados. Se estudiaron 59 pacientes. La SOG se repitió con un intervalo de 37 ± 26 días. Los coeficientes de variación intraindividual de la glucemia basal y postSOG fueron 6,9% y 31,0%, respectivamente. Se evaluó el grado de acuerdo entre los diagnósticos basados en la primera y segunda prueba de SOG (tolerancia normal frente a tolerancia alterada), obteniendo un índice kappa de 0,62 (intervalo de confianza [IC] 95% 0,42-0,82). La concordancia diagnóstica osciló entre un 80% (IC 95%, 70-90%) y un 83% (IC 95%, 73-93%), en función de que el resultado de la SOG inicial fuera patológico o normal, respectivamente.

Conclusiones. En pacientes con GAA la reproducibilidad de la SOG es moderada. Por este motivo parece conveniente repetir la prueba antes de tomar decisiones clínicas.

PALABRAS CLAVE: sobrecarga oral de glucosa, reproducibilidad, glucosa alterada en ayunas.

Martínez MÁ, Real de Asúa D, Torres R, Bernardino JI, Pallardo LF, García-Puig J, en representación del Grupo de Trabajo MAPA (Madrid Presión Arterial). Reproducibilidad de la prueba de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con glucosa alterada en ayunas. *Rev Clin Esp.* 2007;207(9):445-7.

Introducción

El interés por la sobrecarga oral de glucosa (SOG)¹ ha resurgido en los últimos años por dos motivos importantes: a) la demostración del valor pronóstico de la intolerancia glucídica (ITG), especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular², y b) la publicación

Reproducibility of the glucose tolerance test in patients with impaired fasting glucose

Background and objectives. Impaired fasting glucose (IFG) is defined by a fasting glucose between 5.6 and 6.9 mmol/l in subjects with no known diabetes. The present study objectives were: a) to analyze the glucose tolerance test (GTT) reproducibility and b) to assess this test's diagnostic classification agreement.

Patients and method. Cross-sectional study in adult patients diagnosed with IFG. Study subjects underwent a 75 g GTT in two occasions.

Results. Fifty-nine patients were studied. The interval between GTT tests was 37 ± 26 days. Fasting and post-GTT plasma glucose intra-individual variation coefficients were 6.9 and 31.0%, respectively. Diagnostic agreement between the two tests (normal tolerance vs. abnormal tolerance) was measured using the kappa index: 0.62 (95% CI 0.42-0.82). Agreement ranged from 80% (95% CI, 70-90%) to 83% (95% CI, 73-93%) depending on whether the first GGT results were abnormal or normal, respectively.

Conclusions. GTT reproducibility is moderate in patients diagnosed with IFG. Considering this fact, perhaps this test should be repeated before therapeutic decisions are made.

KEY WORDS: glucose tolerance oral test, reproducibility, impaired fasting glucose.

de varios ensayos clínicos que demuestran que es posible prevenir o retrasar la aparición de diabetes mellitus (DM) tipo 2 en pacientes con ITG³. La preventión se basa principalmente en cambios de los hábitos de vida, asociados o no a ciertos fármacos (metformina, acarbosa y rosiglitazona)^{3,4}. La Sociedad Americana de Diabetes (American Diabetes Association [ADA]) desaconseja la SOG como prueba diagnóstica, por ser más incómoda y compleja que la glucemia en ayunas (GA)⁵, además de por su menor reproducibilidad⁶. En cambio, la propia ADA recomienda su realización en determinadas circunstancias clínicas, como la glucemia alterada en ayunas (GAA) (GA comprendida entre 100 y 125 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l]).

Correspondencia: M. Á. Martínez.
Avda. Llano Castellano 3.
Madrid 28034.

Correo electrónico: mamartinezlopez@terra.es
Aceptado para su publicación el 13 de abril de 2007.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son muy frecuentes en la población adulta, especialmente entre los pacientes con hipertensión arterial (HTA). En el estudio AVANT⁷, realizado en población hipertensa española, un 68% de los pacientes presentó alguna alteración metabólica (en la mitad de ellos se trató de GAA o ITG). Estos datos, unidos al interés pronóstico y terapéutico de la detección de ITG, justificarían, para algunos autores, ampliar las indicaciones habituales de SOG a los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, como aquellos que han sufrido un infarto de miocardio². En una exhaustiva revisión de la literatura no hemos encontrado estudios sobre la reproducibilidad de la SOG en pacientes con GAA de nuestro medio, por lo que diseñamos el presente estudio con un objetivo doble: a) analizar la reproducibilidad de la glucemia postSOG, en comparación con la de la GA, y b) evaluar la reproducibilidad de la clasificación diagnóstica basada en la SOG.

Pacientes y métodos

Se presenta un estudio transversal llevado a cabo en la Unidad Metabólico-Vascular del Hospital Universitario La Paz (Servicio de Medicina Interna). Los pacientes incluidos procedían del estudio AVANT⁷, diseñado para conocer la prevalencia de alteraciones del metabolismo glucídico en pacientes con HTA. Los criterios de selección fueron los siguientes: a) edad igual o superior a 18 años, b) no haber sido diagnosticado/a previamente de diabetes, c) hallazgo de GAA en al menos una ocasión en los 3 meses previos, d) ausencia de enfermedad grave, con expectativa de supervivencia inferior a un año, y e) ausencia de embarazo. El estudio se realizó conforme a la segunda declaración de Helsinki y todos los sujetos dieron su consentimiento por escrito.

Se realizó una SOG en dos ocasiones, separadas por varias semanas de duración, consistente en la ingesta de una solución con 75 g de glucosa (Gluconaranja 75/200[®]), siguiendo el procedimiento recomendado por la Organización Mundial de la Salud. La prueba se realizó en condiciones estandarizadas, tras un mínimo de 10 horas de ayuno, entre las 8:00 y las 10:00 de la mañana. Todas las determinaciones de glucemia se realizaron en un analizador Roche/Hitachi[®] modular D. El coeficiente de variación interensayo de la glucosa en el autoanalizador de nuestro laboratorio es del 1,7%. Los pacientes no fueron informados del resultado de la primera prueba de SOG y se les indicó que no hicieran cambios en la dieta entre las dos pruebas.

El resultado de la primera SOG permitió dividir a los pacientes en tres grupos: a) SOG normal, b) ITG y c) DM. Según los criterios de la ADA³ se entiende por SOG normal aquella con glucemia post-sobrecarga < 7,8 mmol/l; ITG, aquella con glucemia ≥ 7,8 y < 11,0 mmol/l; y DM, aquella con glucemia ≥ 11,0 mmol/l. El análisis estadístico se realizó mediante un paquete SPSS (versión 12:00). El tamaño muestral se calculó para la comparación de medias de glucemia entre las dos pruebas de SOG (*t* de Student para datos apareados) para una precisión de ± 5% y un nivel de confianza de un 95% (IC 95%). Se comprobó la normalidad de la distribución. Asumiendo que no hay diferencias significativas entre las cifras de glucemia obtenidas en la primera y segunda prueba de SOG, la variación intraindividual total puede evaluarse mediante la desviación estándar (DE_{dif}) de las diferencias entre la primera y segunda determinaciones (prueba 1 menos prueba 2) con IC 95%⁸. Para estimar la contribución de la variación biológica y la variación analítica a la variación intraindividual total usamos la siguiente fórmula:

$$CV_{\text{intra}}^2 \text{ total} = CV_{\text{biol}}^2 + CV_{\text{an}}^2$$

donde CV_{intra} es el coeficiente de variación intraindividual y CV_{biol} y CV_{an} representan los coeficientes de variación biológica y analítica, respectivamente. El CV_{intra} se estimó mediante $DE_{\text{dif}}/\sqrt{2}$, dividido por la mediana de las medias de los valores individuales y, finalmente, multiplicando por 100.

Por último, evaluamos la concordancia entre los diagnósticos realizados mediante la SOG. Los posibles resultados se clasificaron en dos grupos: «tolerancia normal» (glucemia postSOG < 7,8 mmol/l) y «tolerancia alterada» (glucemia postSOG ≥ 7,8 mmol/l). Los diagnósticos realizados en la primera y segunda SOG se compararon mediante la prueba de McNemar. Para valorar la concordancia entre las dos pruebas se usó el coeficiente kappa. Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales. El nivel de significación estadística se ha fijado en un valor de $p = 0,05$.

Resultados

Se incluyeron inicialmente 62 pacientes, de los cuales tres fueron excluidos por no acudir a realizarse la segunda SOG. Por tanto, la muestra se compone de 59 pacientes. De ellos, 37 eran varones y 13 fumadores. Sus principales características clínicas fueron: edad: 59 ± 13 años; índice de masa corporal $29,6 \pm 4,0$ kg/m²; presión arterial (PA) sistólica 140 ± 16 mmHg; PA diastólica 84 ± 11 mmHg. El intervalo entre las dos pruebas de SOG fue de 37 ± 26 días.

Reproducibilidad de la glucemia

La glucemia basal media de la primera SOG fue similar a la de la segunda ($6,42 \pm 1,22$ mmol/l frente a $6,33 \pm 1,16$ mmol/l; $p = 0,61$). Asimismo, no observamos diferencias significativas entre las cifras de glucemia postSOG ($8,35 \pm 4,43$ frente a $7,99 \pm 4,03$; $p = 0,36$). La única excepción la constituyeron aquellos casos cuya primera cifra de glucemia postSOG fue anormal. En estos pacientes se observó un descenso significativo de la glucemia postSOG al repetir la prueba ($12,49 \pm 6,02$ frente a $11,04 \pm 5,82$; $p = 0,02$). No encontramos asociación significativa entre la diferencia de glucemias y diversas variables: edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, cifras de PA y días de intervalo entre las dos pruebas de SOG.

La glucemia basal presentó un coeficiente de variación del 6,9%, mientras que el de la glucemia postSOG fue del 31,0% (tabla 1). La variación biológica fue responsable de la mayoría de la variación intraindividual.

Concordancia entre los diagnósticos

Los 59 pacientes fueron clasificados en las siguientes categorías diagnósticas tras la primera SOG: 35 (60%) normal, 12 (20%) ITG y 12 (20%) DM. Tras la segunda SOG la distribución de los pacientes fue la siguiente: 32 (54%) respuesta normal, 15 (26%) ITG y 12 (20%) DM.

La tabla 2 muestra la distribución de los pacientes al agruparlos en dos categorías (respuesta normal o respuesta patológica) tras la primera y segunda pruebas de SOG.

TABLA 1
Variación intraindividual de la glucemia basal y post-sobrecarga oral de glucosa

	Glucemia basal	Glucemia postSOG
Media de las diferencias	0,09 ± 0,61 (NS)	0,30 ± 3,02 (NS)
1.ª prueba - 2.ª prueba ± DE (mmol/l)		
IC 95% de la DE (mmol/l)	0,51 - 0,75	2,56 - 3,69
CV _{intra} (%)	6,9	31,0
CV _{biol} (%)	6,7	30,9
Mediana de las medias individuales	6,17	6,89

CV_{biol}: coeficiente de variación biológico; CV_{intra}: coeficiente de variación intraindividual; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NS: diferencias no estadísticamente significativas (prueba de Student para datos apareados); SOG: sobrecarga oral de glucosa.

De acuerdo con los datos de la tabla 2, la concordancia entre los diagnósticos osciló entre un 80% (IC 95%, 70-90%) y un 83% (IC 95%, 73-93%), dependiendo de que el resultado de la primera SOG fuera normal o patológico, respectivamente. El índice de concordancia kappa fue 0,62 (IC 95%, 0,42-0,82) ($p < 0,001$), es decir, un grado de acuerdo calificable de moderado.

Discusión

En el presente estudio hemos obtenido una reproducibilidad elevada para la glucemia basal, pero moderada para la glucemia postSOG. El coeficiente de variación intraindividual de la glucemia postSOG obtenido en nuestra serie (31%) es superior al publicado en otros estudios previos, cuyas cifras rondan el 20%^{6,9,10}. La mayor parte de esta variación es debida a la variación biológica. El grado de concordancia de los diagnósticos obtenidos mediante la SOG ($\kappa = 0,62$) puede calificarse de moderado, similar al previamente publicado por otros autores^{6,9,10}.

Los pacientes que presentaron glucemias postSOG elevadas en la primera prueba experimentaron un ligero descenso glucémico en la segunda prueba. Esta diferencia, también observada en el estudio Hoorn⁶ puede deberse a cambios en la dieta de los pacientes tras la primera sobrecarga. Aunque nuestros pacientes no recibieron información del resultado de la primera prueba, cabe la posibilidad de que realizasen modificaciones en su estilo de vida.

Estudios similares al actual^{6,9,10} han encontrado una disminución de respuestas patológicas tras la segunda SOG. Sin embargo, en nuestro estudio los porcentajes de respuestas patológicas fueron parecidos en ambas sobrecargas (tabla 2). Estas discrepancias pueden deberse a varios motivos, entre ellos al diferente origen y características de la muestra en comparación con los estudios previos, realizados en población de países no mediterráneos (Holanda⁶, Tanzania⁹ y China¹⁰). A pesar de la elevada variación intraindividual de la glucemia postSOG observada en nuestro estudio, la concordancia entre los diagnósticos fue relativamente buena ($\kappa = 0,62$), sin diferencias significativas dependiendo del resultado de la primera prueba.

TABLA 2
Clasificación de los pacientes en función de los resultados de la primera y segunda pruebas de sobrecarga oral de glucosa

	Resultado de 2.ª prueba de SOG	Normal (32)	Patológico (27)
Resultado de 1.ª prueba de SOG	Normal (35) Patológico (24)	28 4	7 20

El número total de pacientes correspondientes a cada categoría diagnóstica se expresa entre paréntesis. IC 95%: intervalo del confianza del 95%; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

$p = 0,55$ (prueba de McNemar). $\kappa = 0,62$ (IC 95%, 0,42 - 0,82).

Ante los resultados expuestos, consideramos conveniente repetir la SOG antes de tomar decisiones clínicas en un paciente dado, sobre todo si el resultado de la primera SOG es patológico. En caso de confirmarse éste debería indicarse un tratamiento basado en cambios de los hábitos de vida, con la intención de prevenir o enlentecer la progresión de la enfermedad.

En conclusión, la prueba de la SOG presenta en pacientes con GAA una reproducibilidad moderada. Por este motivo sus resultados deben interpretarse siempre con precaución.

Agradecimientos

A los médicos y enfermeras que integran el Grupo MAPA por su colaboración en la investigación cardiovascular y al Laboratorio Astra-Zeneca por su apoyo material. También a Doña Rosario Madero, por su asesoría en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernardino JI, Martínez MA, García-Puig J (en representación del Grupo MAPA-Madrid). Metabolismo glucídico de la hipertensión arterial: papel de la sobrecarga oral de la glucosa. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:116.
- Bartrik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Öhrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1990-7.
- Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado: medidas para retrasar su evolución. Medidas sobre prevención en la evolución de la enfermedad: su inclusión en las guías de práctica clínica. *Medicina Clin Monograf (Barc)* 2007;8:37-41.
- The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*. 2005;28:S37-S42.
- Mooy JM, Grootenhuis 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 tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1996;39:298-305.
- García-Puig J, Ruizlope LM, Luque M, Fernández J, Ortega R, Dal-Re R; AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med*. 2006;119:318-26.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;307-10.
- Swai AB, McLarty DG, Kitange HM, Kilima PM, Masuki G, Mtinangi BI, et al. Study in Tanzania of impaired glucose tolerance. Methodological myth? *Diabetes*. 1991;40:516-20.
- Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem*. 1998;35:62-7.