



## ARTICULO ESPECIAL

# Glicada para el diagnóstico de la diabetes, ¿un estándar universal?

Rafael Llanes De Torres

Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Villanueva de la Cañada, Madrid, España

Recibido el 15 de diciembre de 2009; aceptado el 20 de enero de 2010

Disponible en Internet el 7 de abril de 2010

### PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;  
Diagnóstico;  
Hemoglobina A  
glicosilada;  
Hb A1c

### KEYWORDS

Diabetes mellitus;  
Diagnosis;  
Glycated  
haemoglobin;  
Hb A1c

### Resumen

En agosto de 2009, un Comité Internacional de Expertos creado ad hoc por las principales asociaciones mundiales de diabetes ha publicado un esperado consenso<sup>1</sup>. En él se recomienda generalizar la utilización de la fracción A1c de la hemoglobina para el diagnóstico de la diabetes, se anima a su estandarización, y se propone el punto de corte del 6,5%. En este artículo se recuerdan los métodos diagnósticos de la diabetes y se revisan las ventajas, limitaciones y controversias de esta nueva recomendación.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes. A universal standard?

### Abstract

In August 2009, an ad hoc international expert committee created by the major world diabetic association, published an eagerly awaited consensus. In this, it recommended the general use of the haemoglobin A1c fraction for the diagnosis of diabetes, encouraging its standardisation and proposing a 6.5% cut-off. In this article, the diagnostic methods for diabetes, as well as the advantages, limitations and controversies of this new recommendation are reviewed.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Métodos diagnósticos de diabetes

Desde tiempos históricos, cuando se constataba una anomalía en la orina que la volvía dulce, el diagnóstico de la diabetes mellitus se ha establecido por la comprobación de

una alteración en el metabolismo de la glucosa. En la actualidad, continuamos diagnosticando el cuadro característico de la diabetes tipo I al confirmar hiperglucemia, habitualmente inequívoca. Sin embargo, en el caso de la diabetes tipo II, de desarrollo gradual y manifestaciones clínicas larvadas, ha sido necesario establecer una serie de puntos de corte para confirmar el cuadro (ver [tabla 1](#)).

Correo electrónico: rillanes.gapm06@salud.madrid.org

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de diabetes

	<i>Criterios OMS-85</i>	<i>Criterios ADA-97</i>
Diabetes	1. Síntomas clásicos y elevación inequívoca de la glucemia 2. GB $\geq$ 140 mg/dl 3. SOG $\geq$ 200 mg/dl	1. Síntomas clásicos y glucemia al azar $\geq$ 200 mg/dl 2. GB $\geq$ 126 mg/dl 3. SOG $\geq$ 200 mg/dl
Glucemia basal alterada (GBA)		Glucemia basal: 110–125 mg/dl*
Intolerancia a la glucosa (ITG)	SOG=140–199 mg/dl	SOG=140–199 mg/dl uso no recomendado**

GB: glucemia basal; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

\*GBA 100–125 mg/dl (ADA-03).

\*\*Uso posible (ADA-03).

### Criterios OMS-85<sup>2</sup>

Los criterios diagnósticos de la diabetes utilizados desde la década de los 80 fueron establecidos por el National Diabetes Data Group de Estados Unidos en 1979, y corroborados por la OMS en 2 documentos de 1980 y 1985. En ausencia del cuadro clínico característico, se consideraba diabético al sujeto con valores confirmados de glucemia basal (GB)  $\geq$  140 mg/dl. O bien si se determinaba la glucemia a las 2 h de la administración de 75 g de glucosa por vía oral (sobrecarga oral de glucosa [SOG]), y se obtenían cifras superiores a 200. Asimismo, se catalogaba a los sujetos con cifras de 140–200 en la SOG en la categoría de «intolerancia oral a la glucosa» (ITG), con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes, aunque con posibilidades de normalización.

Estos puntos de corte eran conscientemente «arbitrarios» y, aunque ya se constataba el aumento de complicaciones vasculares que sufrían quienes eran así diagnosticados, se tomaron basándose principalmente en su asociación con el desarrollo de diabetes sintomática. Hay que señalar que los médicos de nuestro país hemos sido particularmente renuentes a abandonarlos: el programa informático utilizado en las consultas de atención primaria de la Comunidad de Madrid ha continuado hasta tiempos recientes pidiendo la cifra de 140 mg/dl para incluir a un paciente en la cartera de servicios. Aunque esta circunstancia se debió a la falta de agilidad de la administración sanitaria correspondiente, hizo que, en la práctica, muchos profesionales continuaran asumiendo ese umbral diagnóstico.

### Criterios ADA-97<sup>3</sup>

Tras revisar las evidencias acumuladas en la siguiente década, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) estableció que el diagnóstico clínico de la diabetes debía basarse en la capacidad predictiva de determinados puntos de corte de la variable cuantitativa continua la glucemia sobre la

aparición de las complicaciones, y propuso la cifra de 126 mg/dl. Esta recomendación fue aceptada por la OMS<sup>4</sup>. Así pues, se establecería el diagnóstico de diabetes en el caso de detectarse una glucemia al azar igual o mayor de 200 mg/dl en presencia de síntomas clásicos; o bien 2 GB de 126 mg/dl o superiores. También se considera posible, aunque no recomendable, la realización de una SOG diagnóstica.

Hoy parece confirmado su valor predictivo, además de permitir adelantar el diagnóstico<sup>5</sup> y las intervenciones terapéuticas. Por otro lado, se definió una nueva categoría diagnóstica: «glucemia basal alterada» (GBA), con rangos de 110–125 mg/dl, y preferida a la de ITG para clasificar a los sujetos no diabéticos pero con alteraciones del metabolismo glucídico.

### Criterios ADA-03<sup>6</sup>

Posteriormente, a pesar de haber desaconsejado por dificultades de aceptación del paciente, coste y reproductibilidad la práctica de la SOG, la ADA debió admitir en 2003 la validez de la categoría diagnóstica de ITG para predecir el futuro desarrollo de diabetes. Su índice de conversión es en torno al 10% anual, y se correlaciona mal con la GBA, que resulta ser un conjunto más heterogéneo de alteraciones glucémicas, y un indicador más tardío y menos sensible de deterioro metabólico. Así pues, en estas nuevas recomendaciones se «recupera» la SOG, y se reclasifica GBA e ITG como «prediabetes». Se reduce, sin embargo el límite inferior del intervalo diagnóstico de la GBA, hasta 100 mg/dl, para mejorar su correlación con la ITG. La validez de esta última recomendación ha sido ampliamente discutida<sup>7,8</sup> y continúa sin haber sido universalmente aceptada.

### Recomendaciones del Comité Internacional de Expertos

La hemoglobina A1c es la principal fracción de la hemoglobina total que está glicada, y guarda una fuerte correlación con los niveles medios de glucemia<sup>9</sup>. Por ello, este comité propone ahora su uso como método diagnóstico (ver tabla 2) arguyendo que ofrece un mejor índice de «exposición glucémica», y que existe una clara correlación entre glicada y complicaciones microvasculares: se incide en que la correlación con la retinopatía es más fuerte y consistente que en el caso de la glucosa en ayunas. Asimismo, señala que la estandarización ofrecida por los estudios DCCT y UKPDS ofrece menos variabilidad biológica y menos inestabilidad preanalítica que la GB: una demora de análisis de 1–4 h provoca un descenso de glucemia de 3–10 mg/dl en muestras de individuos sanos. Por último, no necesita preparación del paciente, presenta poca afectación por modificaciones agudas puntuales de la glucemia, y también es el patrón de referencia para el control y ajuste del tratamiento.

Frente a la delicada cuestión de la selección de puntos de corte diagnósticos se señala que la curva de la glicada es un continuum en el que, por un lado, no resulta adecuado establecer categorías «cerradas» en el rango prediabético y, por otro, parece que la cifra de HbA1c del 6,5% se ha

**Tabla 2** Recomendaciones del Comité Internacional de Expertos

<i>Para el diagnóstico de diabetes</i>	<i>Para la identificación de sujetos de riesgo diabético</i>
Se considera que la determinación de <i>HbA1c</i> es un método adecuado de medida de la glucemia crónica que se correlaciona bien con las complicaciones diabéticas y que ofrece ventajas en relación a otros métodos Son diagnósticas cifras del 6,5% o mayores	No hay un umbral inferior en el continuum de riesgo diabético ofrecido por las cifras de glucemia  Debe abandonarse la clasificación categórica de estados prediabéticos (GBA, ITG)
Es necesario repetir la prueba para confirmar el diagnóstico, excepto en sujetos sintomáticos con glucemia mayor de 200 mg/dl Si la determinación de <i>HbA1c</i> no es posible, son aceptables los métodos diagnósticos previos	La determinación de <i>HbA1c</i> es un método con ventajas respecto a otros para clasificar el riesgo diabético  Se deben realizar intervenciones preventivas en sujetos no diabéticos con cifras del 6,0% o mayores. También pueden beneficiarse de ellas aquellos con cifras inferiores y otros factores de riesgo
Se puede utilizar el test en niños con sospecha de diabetes en los que no se detectan los síntomas clásicos y cifras de glucemia al azar mayores de 200 mg/dl	La cifra de de <i>HbA1c</i> a partir de la cual deben realizarse intervenciones poblacionales dependerá del tipo de intervención, los recursos disponibles y el tamaño de la población
GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.	

**Tabla 3** Ventajas e inconvenientes de la *HbA1c* para el diagnóstico de diabetes

<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
Se propone una estandarización más rigurosa que la que existe con la glucemia Presenta menor variabilidad biológica, mayor estabilidad preanalítica, escasa afectación por perturbaciones agudas de la glucemia, y no requiere preparación previa del paciente Ofrece un mejor índice de exposición glucémica y correlación con las complicaciones microvasculares (retinopatía)	Son de prever grandes dificultades prácticas para que se generalice el estándar Alto coste Inadecuada en hemoglobinopatías, situaciones de aumento del recambio eritrocitario y en el diagnóstico de la diabetes I aguda La correlación con la glucemia puede ser diferente en algunos individuos
Es el mismo método que se utiliza para el control terapéutico	Introduce más confusión respecto al diagnóstico de prediabetes No está clara la correlación del punto de corte con otras complicaciones El punto de corte es distinto del objetivo terapéutico habitual

mostrado suficientemente sensible y específica para identificar individuos en riesgo de desarrollo de retinopatía. Así, se propone que el diagnóstico de diabetes se establezca mediante la determinación de *HbA1c* igual o mayor de 6,5%. Sería necesario repetir la medida, salvo en individuos sintomáticos con glucemia mayor de 200 mg/dl.

El uso de los criterios diagnósticos previos continúa considerándose aceptable solo cuando la determinación de *HbA1c* «no es posible», o en determinadas situaciones especiales como hemoglobinopatías o situaciones de aumento del recambio eritrocitario. Y, por último, se aboga por «eliminar las categorías subdiabéticas dicotómicas tales como prediabetes, GBA e ITG», aunque se recomiendan actividades preventivas en los sujetos con cifras del 6–6,5%, dado el mayor riesgo de desarrollar diabetes según crece la cifra de *HbA1c*. Aún con cifras menores, estaría también indicado intervenir preventivamente en sujetos con

otros factores de riesgo diabéticos (hipertrigliceridemia, hipertensión, obesidad, antecedentes familiares).

### Limitaciones de las recomendaciones

Estas recomendaciones presentan claras limitaciones (ver tabla 3), señaladas tanto por el propio comité (coste, estandarización y situaciones especiales) como por el editorial que acompaña a su presentación<sup>10</sup>: correlación imperfecta glicada-glucemia, la posible existencia de un «hiato glicacional» (unos individuos serían más susceptibles que otros a la glicosilación no enzimática de las proteínas, y con una misma cifra de glicada, tendrían mayor riesgo vascular), y lo discutible del punto de corte: la correlación con la enfermedad cardiovascular es menos clara e intensa, a pesar de que es más prevalente que la retinopatía en la

diabetes tipo 2; y es contradictorio con la recomendación de HbA1c 7% como objetivo terapéutico. Por último, introduce más confusión en el diagnóstico de prediabetes, al sustituir este concepto —recuperado y asentado en el último lustro—, por el de «individuos de alto riesgo de diabetes».

Respecto al coste, los autores del consenso abogan por usar los criterios clásicos en aquellos lugares en los que no sea asumible. Al igual que las situaciones especiales que hemos señalado: hemoglobinopatías, aumento del recambio eritrocitario (anemias hemolíticas, paludismo crónico, hemorragias mayores o transfusiones) y en el diagnóstico de la diabetes I aguda. Afirman, por último, que no hay datos suficientes para recomendar ajustes por edad o raza, a pesar de la variabilidad que parecen provocar.

Es muy posible que en el ejercicio de la práctica clínica, el médico de familia sea reticente a la utilización de la HbA1c como método diagnóstico, ante la incertidumbre de su posible variabilidad en los ancianos (algo por confirmar), o en situaciones prevalentes en la consulta, como la anemia ferropénica (que no debería interferir la medición) o la enfermedad renal (que puede producir determinaciones erróneamente altas, solo corregibles mediante una adecuada estandarización).

De todas estas, queremos revisar particularmente las dificultades de estandarización y la variable correlación entre glicada y complicaciones vasculares.

## Controversias

### Estandarización de la determinación de la HbA1c

La primera duda que encontramos se refiere a la denominación adecuada de la técnica. Así, frente a los adjetivos «glicosilada» o «glucosilada», se recomienda<sup>11</sup> el término utilizado en este artículo: hemoglobina glicada. Esta se compone de una cantidad variable de moléculas de hemoglobina que han sufrido una reacción con la glucosa. La principal de ellas, y la más estable, es la HbA1c<sup>12</sup>, por lo que, en la práctica, se utilizan ambos términos como equivalentes. Además, en los países anglosajones, tan aficionados a nombrar deletreando siglas, se ha impuesto sustituir la abreviatura HbA1c por la más simple A1c.

Aclarado este aspecto, recordemos la hemoglobina A1c es N-(1-desoxifruktosil) hemoglobina y surge como resultado de la reacción no enzimática entre la hemoglobina y la glucosa. El proceso requiere, en primer lugar, la creación rápida y reversible de una aldimina, y se sigue de la formación lenta de una cetamina estable que se acumula gradualmente en los glóbulos rojos y que constituye el grueso de la hemoglobina glicada que mide el laboratorio. Aunque los reticulocitos y glóbulos rojos jóvenes contienen mínimas cantidades de HbA1c, estas aumentan gradualmente a un ritmo que depende de los niveles de exposición glucémica, hasta alcanzar su máximo en los glóbulos rojos más viejos. El laboratorio mide la HbA1c como porcentaje de la hemoglobina contenida en todas las células rojas, y este dato ofrece un índice de los niveles glucémicos a lo largo de los aproximadamente últimos dos meses. En definitiva, la determinación en laboratorio de la HbA1c es solo una

aproximación a la cifra real de de glicosilación, aunque toda la investigación diabetológica reciente se ha realizado con esa molécula, por lo que se recomienda ahora utilizarla para el diagnóstico, utilizando el estándar creado a partir de los métodos del estudio DCCT.

Esta estandarización llevaba años siendo reclamada por clínicos e investigadores, y, de hecho, en Estados Unidos se ha trabajado desde hace años por una homogenización de los métodos de medida. Sin embargo, un estudio reciente que comparaba siete formas de determinar la HbA1c en laboratorios estadounidenses certificados para ello, detectaba una variabilidad en la medida de la glicosilación del 0,4–0,9%<sup>13</sup>. La situación en España, donde no se ha realizado ese esfuerzo de certificación, es aún más incierta. Efectivamente, gran número de laboratorios han adquirido en los últimos años equipos de medida, principalmente japoneses, de alta sensibilidad diagnóstica, y cuyos resultados no se ven alterados, por ejemplo, por la presencia de hemoglobina carbamylada. Esta es una molécula que se forma de la reacción de la urea con la hemoglobina y que no se discrimina en muchos métodos convencionales, a pesar de que puede estar significativamente elevada en la insuficiencia renal. Todo ello hace que las cifras de glicada obtenidas por estos métodos suelen ser claramente inferiores. Por ello, algunos autores<sup>14</sup> han venido recomendando corregir las cifras de glicada de acuerdo con los rangos de referencia de normalidad que ofrece el laboratorio: así, con el estándar DCCT, se consideran valores normales del 4–6%, que corresponden a 2 DE por encima o por debajo de la media. Y el objetivo de control del 7% equivaldría a 4 DE por encima de esa media. Si los valores de normalidad del laboratorio fueran inferiores, habría que calcular la equivalencia de las cifras de glicada mediante esa fórmula:  $\text{media} \pm 2$  o 4 DE para los rangos de normalidad y objetivo terapéutico, respectivamente.

Sin embargo, en la práctica, hemos seguido dando por válidas las cifras de glicada de nuestros pacientes, sin hacer la corrección propuesta, y evaluando probablemente de forma inadecuada su control. ¿Qué pasará ahora con el uso diagnóstico? ¿ignoraremos estas imprecisiones y diagnosticaremos erróneamente? ¿serán capaces nuestros laboratorios de readaptar sus equipos, ajustados al estándar japonés o australiano? ¿y cual será la situación en esos países que han desarrollado estándares distintos?

### Glicada y complicaciones

El segundo aspecto controvertido que queremos comentar se refiere a la idoneidad del punto de corte elegido. ¿Responde a un aumento real del riesgo de complicaciones diabéticas? Buena parte de la investigación diabetológica de las dos últimas décadas ha ido encaminada precisamente a demostrar la correlación entre hiperglucemia y complicaciones, y la eventual disminución de estas al mejorar el control glucémico. Sin embargo, la evidente asociación entre diabetes y mortalidad<sup>15</sup> no parece responder a una distribución lineal de la glucemia<sup>16</sup>, y al analizar las distintas complicaciones en relación con las cifras de glicada, se encuentran distintas distribuciones de cada una de ellas<sup>17</sup>, incluso cuando nos limitamos a la seleccionada población participante en el estudio UKPDS. Puesto que hay distintas

curvas, y de distinto comportamiento, ¿por qué elegir la de la retinopatía? Y aún restringiéndonos a esta, sus curvas de riesgo en relación con la glicada podrían ser distintas según el género (lineal en hombres y cuadrática en mujeres)<sup>18</sup>. ¿Es el mismo punto de corte igualmente válido?

Un provocador artículo de McCormack<sup>19</sup> ya cuestionó, tomando como paradigma precisamente el UKPDS, los sesgos de lectura de los ensayos clínicos que podían provocarse por el deseo del investigador de «ver lo que quiere ver». Según este autor, el deseo de confirmar la mejoría de las complicaciones vasculares al descender la glucemia ha llevado a sobreinterpretar erróneamente los resultados del UKPDS, que apenas confirma resultados en los diabéticos obesos tratados con metformina. Tal vez sea una respuesta de este tipo la que se ha producido ante la sorpresa que nos depararon los grandes ensayos clínicos recientes (ACCORD, ADVANCE, VADT) que fracasaron en demostrar los beneficios terapéuticos del control glucémico estricto: la comunidad científica ha conseguido respuestas parcialmente afirmativas mediante metanálisis. En 2009 se han publicado 3 de ellos que, combinado los resultados de aquellos ensayos fallidos, consiguen demostrar alguna reducción de riesgo coronario mediante el control glucémico estricto<sup>20-22</sup>. Ninguno de ellos ofrece, sin embargo, datos de disminución de la mortalidad. Y aunque es cierto que otros estudios observacionales<sup>23,24</sup> sí detectan correlación entre glicada y mortalidad, en particular cardiovascular, existen aún dudas razonables sobre la existencia de esa «curva ideal» de riesgo que correlacione HbA1c y las distintas complicaciones diabéticas, incluida la mortalidad, lo cual hace cuestionable el rigor de la utilización diagnóstica de una cifra determinada de esta molécula.

En cualquier caso, como consecuencia de los resultados negativos de los ensayos citados, el objetivo terapéutico general en la diabetes se ha mantenido en HbA1c del 7%; cifra que difiere del nuevo punto de corte diagnóstico propuesto.

## Conclusiones

En definitiva, la propuesta de utilización de la hemoglobina glicada para el diagnóstico de la diabetes responde a una vieja aspiración de los diabéticos. Existen, sin embargo, dudas sobre su correlación con las complicaciones, y la idoneidad del punto de corte diagnóstico elegido, distinto del objetivo terapéutico habitual. La dificultad de generalizar el uso del estándar propuesto como método de medida amenaza, particularmente en nuestro país, su validez y aplicación. Por razones similares, algunos autores han preferido desaconsejar el uso de la glicada «sola» para ello<sup>25</sup>.

A pesar de todo esto, las recomendaciones anuales de la ADA de 2010, aún reconociendo las limitaciones señaladas, establecen la HbA1c como primer método diagnóstico de diabetes<sup>26</sup>. Los criterios previos, establecidos en 2003, se consideran aún válidos. ¿Se consolidará esta nueva recomendación y será asumida, con sus incertidumbres, por los profesionales? Y lo que es más espinoso, ¿aceptarán las diferentes administraciones sanitarias de nuestro país el coste que requiere?

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Anonymous. International Expert Committee Report on the role of the A1c Assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327-34.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe técnico de la OMS n.º 727. *Diabetes Mellitus*. Ginebra: OMS; 1985.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(Supl 1):1183-97.
4. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
5. Mata Cases M, Cos Claramunt X, Pujol Ribera E, Bobé Molina I, Centelles Fernández R, Ortiz López R, et al. ¿Adelantan el diagnóstico de la diabetes tipo 2 los nuevos criterios de la Asociación Americana de Diabetes? *Aten Primaria*. 2001;28:17-22.
6. 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.
7. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2004;47:1396-402.
8. Kanaya A, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Cauley JA, et al. A impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;142:813-20.
9. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, A1c-Derived Average Glucose Study Group, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-8.
10. Fonseca V, Inzucchi E, Ferrannini E. Redefining the diagnosis of diabetes using glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care*. 2009;32:1344-5.
11. Phillips PJ, Phillipov G. A1c – frequently asked questions. *Aust Fam Physician*. 2005;34:663-7.
12. Peterson KP, Pavlovich JG, Goldstein D, Little R, England J, Peterson CM. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycosylated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clinical Chemistry*. 1998;44:1951-8.
13. Holmes EW, Erşahin C, Augustine GJ, Charnogursky GA, Gryzbac M, Murrell JV, et al. Analytic bias among certified methods for the measurement of hemoglobin A1c. A cause for concern? *Am J Clin Pathol*. 2008;129:540-7.
14. Cano Pérez JF, Mata Cases M, Franch Nadal y miembros de los grupos Gedap5 de España. Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria, 4.ª edición. Madrid: Elsevier; 2004.
15. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 (supl 2): S14-21.
16. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26:688-96.
17. Gerstein HC. Dysglycemia and cardiovascular risk in the general population. *Circulation*. 2009;119:773-5.

18. Conway BN, Miller RG, Klein R, Orchard TJ. Prediction of proliferative diabetic retinopathy with hemoglobin level. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1494–9.
19. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ.* 2000;320:1720–3.
20. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373:1765–72.
21. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:394–403.
22. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2288–98.
23. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ.* 2001;322:1–6.
24. Saydah S, Tao M, Imperatore G, Gregg E. GHb level and subsequent mortality among adults in the U S. *Diabetes Care.* 2009;32:1440–6.
25. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ.* 2009;339:b4432.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33:S62–9.