

## *Puesta al día: pruebas de laboratorio en endocrinología y nutrición*

### LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Numerous laboratory tests for the diagnosis and follow-up of patients with diabetes mellitus are currently available: fasting and postprandial glycemia, self-monitoring blood glucose, ketone bodies, glycosylated hemoglobin, fructosamine, microalbuminuria and genetic and autoimmune markers. The scientific evidence supporting these tests varies substantially and the recommendations with the greatest scientific support are provided by clinical practice guidelines together with others based only on expert consensus. In this article, the most important laboratory analyses in diabetes are reviewed and their degree of scientific evidence is evaluated.

*Key words:* Diabetes mellitus. Laboratory analyses. Glucemia. Glycosylated hemoglobin.

## Parámetros analíticos en el paciente con diabetes mellitus

CRISTINA LÓPEZ-TINOCO<sup>a</sup>, JOSÉ VERGARA-CHOZAS<sup>b</sup> Y  
MANUEL AGUILAR-DIOSDADO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. España. <sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínico. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. España.

Actualmente existen numerosas pruebas de laboratorio para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus: determinación de glucemia en ayunas y posprandial, autoanálisis de glucemia capilar, presencia de cuerpos cetónicos, hemoglobina glucosilada y fructosamina, microalbuminuria y determinación de marcadores genéticos y de autoinmunidad. La evidencia científica que respalda cada una de ellas varía sustancialmente y las guías de práctica clínica proporcionan las recomendaciones con mayor soporte científico junto con otras basadas tan sólo en consensos de expertos. En este trabajo se revisan las determinaciones de laboratorio más importantes en diabetes mellitus y se evalúa su grado de evidencia científica.

*Palabras clave:* Diabetes mellitus. Análisis de laboratorio. Glucemia. Hemoglobina glucosilada.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se define como un estado de elevación permanente de la glucemia que, aunque generalmente cursa sin síntomas, puede acompañarse de deshidratación, pérdida de peso e incluso coma y muerte en ausencia de tratamiento efectivo. A largo plazo, induce el desarrollo de complicaciones microangiopáticas (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética) y macroangiopáticas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y vascular periférica)<sup>1</sup>.

La DM tipo 2 es la forma más frecuente, pues supone más del 80% de la población afectada, con frecuencia de forma encubierta, y con un máximo de aparición en la década de los 60 años. Se caracteriza por una alteración en la secreción de insulina junto a una disminución de la sensibilidad de los tejidos periféricos a su acción y se asocia, con frecuencia, a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, con lo que se incrementa la morbilidad y la mortalidad por enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica.

Este trabajo ha sido posible gracias a las ayudas del FIS (Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad) a través de la Red de Grupo de Diabetes (GO3/212) y al Plan Andaluz de Investigación (PAI-368).

Correspondencia: Dr. M. Aguilar Diosdado.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar.  
Ana de Viya, 21, planta 8.ª. 11009 Cádiz. España.  
Correo electrónico: manuel.aguilar.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 23-11-2005 y aceptado para su publicación el 5-12-2005.

La DM tipo 1 se caracteriza por la destrucción selectiva, mediada por respuesta autoinmunitaria, de la célula beta del islote pancreático. Afecta, fundamentalmente, a población joven, menor de 30 años de edad, y requiere terapia con insulina de forma indefinida. Otros tipos de DM suponen un porcentaje menor de la totalidad y se enumeran en la tabla 1<sup>1</sup>.

## GLUCEMIA

La glucemia es el valor de mayor importancia en el análisis de laboratorio del paciente con DM. Determina el diagnóstico y aporta información decisiva para conocer el grado de control metabólico y la planificación terapéutica.

## Diagnóstico/cribado

Para establecer el diagnóstico de diabetes, la glucosa debe ser medida en plasma en un laboratorio acreditado (nivel de evidencia A). Los criterios diagnósticos de la DM se recogen en la tabla 2.

A pesar de que durante décadas la determinación de la glucemia tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) ha sido determinante para el diagnóstico de la DM, sus importantes limitaciones biológicas y metodológicas han desaconsejado su utilización como prueba diagnóstica habitual. El diagnóstico de DM mediante SOG no parece influir decisivamente en el porcentaje de personas identificadas como tales, aunque sí en el tipo de población seleccionada, pues parece ser mejor predictor de enfermedad cardiovascular que la glucemia

**TABLA 1. Clasificación de la diabetes mellitus**

I. Diabetes tipo 1 (destrucción selectiva de las células beta)	III.5. Inducido por fármacos o productos químicos
I.1. Autoinmunitaria	1. Vacor
I.2. Idiopática	2. Pentamidina
II. Diabetes tipo 2 (resistencia insulínica y defecto en la secreción)	3. Ácido nicotínico
III. Otros tipos específicos	4. Glucocorticoides
III.1. Defectos genéticos de la función de células beta	5. Hormona tiroidea
1. Cromosoma 12, HNF-1 $\alpha$ (MODY3)	6. Diazóxido
2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY2)	7. Agonistas betaadrenérgicos
3. Cromosoma 20, HNF-4 $\alpha$ (MODY1)	8. Tiazidas
4. ADN mitocondrial	9. Dilantin
5. Otros	10. Interferón
III.2. Defectos genéticos en la acción de la insulina	11. Otros
1. Resistencia insulínica tipo A	III.6. Infecciones
2. Leprechaunismo	1. Rubéola congénita
3. Síndrome de Rabson-Mendenhal	2. Citomegalovirus
4. Diabetes lipoatrófica	3. Otros
5. Otros	III.7. Formas poco comunes de diabetes autoinmunitaria
III.3. Enfermedades del páncreas exocrino	1. Síndrome del hombre rígido ( <i>stiff-man</i> )
1. Pancreatitis	2. Anticuerpos antirreceptor de insulina
2. Trauma/pancreatectomía	3. Otros
3. Neoplasia	III.8. Otros síndromes genéticos relacionados con la diabetes
4. Fibrosis quística	1. Síndrome de Down
5. Hemocromatosis	2. Síndrome de Klinefelter
6. Pancreopatía fibrocalculosa	3. Síndrome de Turner
7. Otros	4. Síndrome de Wolfram
III.4. Endocrinopatías	5. Ataxia de Friedreich
1. Acromegalia	6. Corea de Huntington
2. Síndrome de Cushing	7. Síndrome de Lawrence Moon Beidel
3. Glucagonoma	8. Miotonía distrófica
4. Feocromocitoma	9. Porfiria
5. Hipertiroidismo	10. Síndrome de Prader Willi
6. Somatostatínoma	11. Otros
7. Aldosteronoma	V. Diabetes mellitus gestacional
8. Otros	

Modificada de ADA, 1997<sup>1</sup>.

**TABLA 2. Criterios de normalidad y de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según concentración de glucemia<sup>1</sup>**

Glucosa plasmática	Normal	Alteración de la glucemia en ayunas	Tolerancia anormal a la glucosa	Diabetes mellitus
Ayunas	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl		≥ 126 mg/dl
SOG 2-h	< 140 mg/dl	–	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl

Estos criterios precisan que se confirme los datos otro día, salvo en casos de hiperglucemia con descompensación aguda. La prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) debe realizarse tras 3 días sin restricciones dietéticas ni de actividad física y después de 10 h de ayuno; el paciente debe permanecer en reposo y sin fumar; determinados fármacos como diuréticos o bloqueadores adrenérgicos pueden interferir el resultado.

basal<sup>2</sup>. La glucosa plasmática en ayunas es considerada actualmente, por muchos autores, como la mejor prueba para el diagnóstico de la DM, dados su simplicidad, bajo coste, reproducibilidad y disponibilidad generalizada<sup>1</sup>.

Puesto que existe una elevada prevalencia de DM no conocida y la incidencia de la enfermedad se incrementa notablemente, es preciso fomentar el diagnóstico precoz para implantar planes educativos y terapia de control metabólico y de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular con la mayor premura. Para ello, al menos en población de riesgo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propone la determinación de la glucemia en ayunas cada 3 años en todos los sujetos asintomáticos mayores de 45 años, y antes si están presentes factores de riesgo de diabetes y/o enfermedad cardiovascular<sup>3</sup> (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 25$ , historia familiar de DM, sedentarismo, raza/etnia de riesgo, antecedentes de DM gestacional, hipertensión arterial, dislipemia, antecedentes de intolerancia a la glucosa o de glucemia basal alterada en ayunas, síndrome de ovario poliquístico e historia de enfermedad vascular).

### Consideraciones analíticas

*Preanalíticas.* Para el análisis de la glucosa plasmática en ayunas la sangre debe ser extraída después del ayuno nocturno (por lo menos 8 h). El plasma se debe separar de las células en un plazo menor de 60 min y, si no es posible, la muestra se debe recoger en un tubo que contenga un inhibidor glucolítico como el fluoruro sódico (nivel de evidencia B). Las concentraciones de glucosa en sangre disminuyen con el tiempo debido a la glucólisis. Su índice se sitúa en el 5-7% (alrededor de 10 mg/dl)/h, y varía con la concentración de glucosa, el hematocrito, el recuento de células blancas y otros factores menos conocidos. La glucólisis se atenúa por inhibición de la enolasa con fluoruro sódico o compuestos de litio, que pueden utilizarse de forma aislada o, más frecuentemente, con anticoagulantes como el oxalato de potasio, EDTA, citrato o heparina de litio<sup>4</sup>.

*Valores de referencia.* Las concentraciones de glucosa en individuos sanos varían con la edad desde la tercera a la sexta década y después, de forma imperceptible. Los intervalos de referencia para la población general son de 60-100 mg/dl.

*Analíticas.* Los métodos enzimáticos para el análisis de glucosa están relativamente bien estandarizados. Existe una importante variabilidad biológica intraindividual (coeficiente de variación, 5-7%), por lo que ante cifras límite se recomienda la repetición del análisis (nivel de evidencia E). La variabilidad biológica de la glucemia es sustancialmente mayor que la analítica y, utilizándola como base para la interpretación de los resultados, se ha propuesto como aceptable un valor inferior al 7,9%<sup>5</sup>.

### AUTOANÁLISIS DE GLUCEMIA CAPILAR

La determinación de la glucemia capilar ha revolucionado el tratamiento de la DM porque permite mantener objetivos glucémicos concretos<sup>6</sup>. Se recomienda en todos los pacientes tratados con insulina y puede ser de utilidad en los que utilizan sulfonilureas u otros secretagogos (nivel de evidencia B).

Desde los resultados del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), hay un amplio consenso sobre los beneficios de mantener valores de glucemia normales o casi normales y la importancia de los autoanálisis para alcanzar tales objetivos de control. El DCCT demostró que los pacientes con DM tipo 1 que mantuvieron glucemias próximas a la normalidad durante un periodo prolongado mostraron importantes reducciones en la aparición y el desarrollo de complicaciones microvasculares y neuropáticas<sup>7</sup>. Más recientemente, en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>8</sup> se observaron similares resultados en pacientes con DM tipo 2. Por ello, actualmente se recomienda que el tratamiento de la DM se oriente al objetivo de alcanzar y mantener concentraciones glucémicas lo más cercanas posible a la normalidad. Para lograrlo, los pacientes con DM tipo 1 en tratamiento con insulina deben seguir los programas de terapia intensiva que incluyen 3 o más inyecciones de insulina al día o sistemas de infusión continua y autoanálisis frecuentes (al menos 4 veces al día).

En general, los objetivos de la realización de autoanálisis de glucemia capilar deberían ir orientados a: *a)* alcanzar y mantener el control glucémico; *b)* prevenir y detectar hipoglucemias; *c)* evitar hiperglucemias graves; *d)* ajustar los cambios en el estilo de vida para conseguir un mejor control metabólico, y *e)* determinar la necesidad de iniciar terapia insulínica en pacientes con DM gestacional<sup>9</sup>.

*Consideraciones preanalíticas y analíticas.* Los pacientes deben ser instruidos en el uso correcto de los medidores de glucosa, incluidos el control de calidad y el mantenimiento del instrumento. La comparación entre los autoanálisis de glucemias capilares y el análisis de glucosa de laboratorio se debe realizar a intervalos regulares para evaluar la exactitud de los resultados (nivel de evidencia B).

Múltiples factores pueden interferir en el análisis de glucosa de los medidores portátiles, como son los cambios en el hematocrito, la altitud, la temperatura o la humedad ambiental, la hipotensión, la hipoxia y las altas concentraciones de triglicéridos. Además, la mayoría de los medidores son inexactos en concentraciones glucémicas extremas. Otro factor importante es la variabilidad de los resultados: incluso entre los de la misma marca se han observado diferencias sustanciales. El entrenamiento de los pacientes y la evaluación de la técnica a intervalos regulares son importantes; la educación en las distintas visitas clínicas y la comparación de los datos obtenidos en el

autoanálisis con los del laboratorio mejoran la exactitud de las lecturas<sup>10</sup>.

## GLUCEMIA EN AYUNAS Y SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

Los términos alteración de la glucemia basal (AGB) y tolerancia anormal de la glucosa (TAG) hacen referencia a estados metabólicos intermedios entre la homeostasis normal de la glucosa y la DM. Una concentración de glucosa plasmática basal de 100 mg/dl se considera como el límite superior de la normalidad. Aunque este criterio es relativamente arbitrario, se halla cerca de las concentraciones en las que hay pérdida de secreción de insulina en respuesta a la administración de glucosa por vía intravenosa y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares y macrovasculares<sup>11-12</sup> (nivel de evidencia B).

La mayoría de los individuos con TAG presentan glucemias normales durante toda la vida, con valores de hemoglobina glucosilada no alterados, pero pueden desarrollar hiperglucemia en situación posprandial. En ausencia de embarazo, la AGB y la TAG no constituyen entidades clínicas propias, pero son factores de riesgo para DM y enfermedad cardiovascular y se puede considerarlas estados intermedios. Con frecuencia se asocian a síndromes de resistencia insulínica caracterizados por hiperinsulinemia para mantener la homeostasis de la glucosa, obesidad, dislipemia e hipertensión. Tanto la resistencia insulínica como el déficit secretorio constituyen la base patogénica de la DM tipo 2<sup>13</sup>.

## MONITORIZACIÓN GLUCÉMICA

Los métodos tradicionales de monitorización de glucosa sanguínea son cruentos e incómodos, y sólo permiten medidas periódicas. Por ello, varias compañías tecnológicas han desarrollado alternativas que podrían suponer una mejora significativa de esta prestación. Mencionamos los más conocidos:

### GlucoWatch

El GlucoWatch G2 Biographer (Cynus Redwood City, CA, Estados Unidos) consiste en un aparato semejante a un reloj compuesto por una banda elástica que se sitúa alrededor de la muñeca. A través de la piel, usando un potencial aplicado (iontoforesis), mide la concentración de glucosa mediante un sensor enzimático electroquímico y muestra su valor en una pequeña pantalla. El sistema es cómodo e incruento y permite la determinación de la glucemia de forma continua; sin embargo, su fiabilidad es limitada en la detección de hipoglucemias y con frecuencia causa irritación y dolor en la zona de contacto con la piel; además, precisa de la realización de glucemia capilar cada 12 h para calibrarlo.

## Sistemas de monitorización continua de glucosa

Son instrumentos que permiten monitorizar las concentraciones de glucosa en líquido intersticial. El sensor contiene un sistema enzimático glucosa oxidasa y se une a un dispositivo que recoge la concentración de glucosa sanguínea cada 15 min mediante un catéter insertado en el tejido subcutáneo. El paciente no recibe información directa. Los resultados se determinan y representan gráficamente una vez retirado, y proporcionan información útil sobre las variaciones glucémicas a lo largo de 24-72 h<sup>14</sup>. Estos sistemas también muestran limitaciones en la detección de hipoglucemias y son cruentos. Su utilidad sería óptima si se pudieran conectar a un sistema de infusión continua de insulina para regular el ritmo de su infusión según el valor glucémico.

## CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos se deben medir en orina o sangre en pacientes con DM tanto en régimen domiciliario como hospitalario para el diagnóstico precoz y prevención de la cetoacidosis diabética (nivel de evidencia E).

La medición de cetonas en orina es una parte importante del control analítico que se realiza en los pacientes con DM, principalmente en el tipo 1<sup>15</sup>. La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan su determinación en orina de forma sencilla y rápida en la evaluación inicial de los pacientes<sup>16</sup>. La presencia de cetonuria puede indicar cetoacidosis inminente o establecida y requiere atención médica preferente. Se recomienda que en todos los pacientes se determinen cetonas en orina durante la aparición de enfermedad aguda o estrés, cuando los valores de glucosa en sangre son > 300 mg/dl de forma persistente, durante el embarazo y ante la presencia de síntomas de cetoacidosis como náuseas, vómitos o dolor abdominal. En la cetoacidosis diabética, el cociente de betahidroxibutirato:acetoacetato puede aumentar hasta 6:1 o más.

Los valores de cetonas en orina son proporcionales a los sanguíneos, pero se afectan por su volumen y concentración; se puede encontrar lecturas positivas en personas sanas durante el ayuno y hasta en el 30% de las mujeres embarazadas sin enfermedades concomitantes.

*Consideraciones analíticas y preanalíticas.* Las cetonas están normalmente presentes en orina, pero en concentraciones inferiores al límite de detección. Se puede encontrar falsos positivos en casos de orinas muy coloreadas y en presencia de fármacos que contienen sulfidrilo, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Las causas más frecuentes de falsos negativos se deben al deterioro de los reactivos con la exposición al aire, la formación de orinas muy ácidas por la ingestión de sustancias como

el ácido ascórbico y la acción microbiana. Las muestras se deben mantener en envases cerrados, ya que la acetona es una sustancia muy volátil.

Se han descrito varios métodos de análisis. El más cómodo y barato consiste en la utilización de tiras reactivas que valoran mediante una cuantificación colorimétrica la reacción que acontece entre la acetona y el nitroprusiato y produce un cambio de color al púrpura<sup>17</sup>.

## HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Hemoglobina glucada (GHb) –también denominada hemoglobina glucosilada, glucohemoglobina, HbA<sub>1c</sub>, HbA<sub>1</sub> o A<sub>1c</sub>– es el término usado para describir una serie de componentes estables derivados de la interacción entre la hemoglobina y la glucosa por una vía no enzimática. La formación de GHb es directamente proporcional a la concentración de glucosa, debido a la permeabilidad del eritrocito, y representa el valor medio glucémico en los últimos 90-120 días, vida media del glóbulo rojo.

La determinación de GHb se realizó por primera vez en los años setenta. Desde entonces, su uso para el cuidado de pacientes e investigación clínica se ha incrementado notablemente, y se la considera en la actualidad una determinación inexcusable puesto que es el valor que mejor expresa la media de glucemia y, por tanto, el riesgo de desarrollar complicaciones específicas de la DM a medio y largo plazo<sup>18,19</sup> (nivel de evidencia A).

Las guías y los consensos de mayor reconocimiento recomiendan que los objetivos de control glucémico se deben basar en los resultados de ensayos clínicos de intervención como el DCCT (en DM tipo 1) y el UKPDS (en DM tipo 2) (nivel de evidencia A). Esos estudios han expuesto la estrecha relación entre el control glucémico, cuantificado por determinaciones seriadas de GHb, y los riesgos de desarrollo y progresión de complicaciones crónicas de la diabetes.

Los laboratorios deben conocer las interferencias potenciales en su población: en primer lugar, las hemoglobinopatías, que pueden afectar los resultados de la prueba de GHb (nivel de evidencia A).

*Consideraciones analíticas.* Los laboratorios deben usar solamente los métodos de análisis de GHb certificados por el Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina (NGSP) referidos al DCCT (nivel de evidencia B).

Los diferentes métodos de análisis disponibles habitualmente en el laboratorio clínico se pueden dividir en dos categorías: los que se basan en diferencias de carga entre GHb y no-GHb (éstos incluyen la cromatografía por intercambio catiónico, electroforesis y enfoque isoeléctrico) y los que lo hacen en las características estructurales de los grupos de la hemoglobina (éstos incluyen la cromatografía por afinidad e inmunanálisis)<sup>20</sup>. La mayoría de los métodos cuantifican

HbA<sub>1c</sub>, definida como la HbA con la glucosa unida a la valina NH<sub>2</sub>-terminal de una o ambas cadenas β. Los resultados de los métodos usando distintos análisis muestran una correlación excelente y no hay datos convincentes que demuestren que hay diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, los resultados de GHb de una misma muestra de sangre podrían diferir considerablemente entre métodos, a menos que estén estandarizados por una referencia común<sup>21,22</sup>.

En 1996, el NGSP inició la estandarización de los resultados de GHb a valores equivalentes del DCCT<sup>23,24</sup>. La razón para estandarizarlos fue que el DCCT había demostrado la relación entre los valores de GHb y el riesgo a largo plazo de complicaciones microvasculares en pacientes con DM tipo 1. El método de referencia del DCCT consiste en un High Performance Liquid Chromatography (HPLC) de intercambio catiónico que cuantifica HbA<sub>1c</sub> y ha demostrado una excelente precisión (coeficiente de variación interserie < 3%).

*Consideraciones preanalíticas.* No hay efectos clínicamente significativos de la edad, el sexo o la etnia en los resultados de la GHb. Cualquier condición que altere la vida media del eritrocito puede inducir un falso descenso de los valores de la GHb, independientemente del método de análisis. Las vitaminas C y E disminuyen los valores porque inhiben la glucación de la hemoglobina; la hipertrigliceridemia, la hiperbilirrubinemia, la uremia, el alcoholismo crónico, la ingesta crónica de salicatos y el consumo de opiáceos interfieren con algunos métodos de análisis al aumentar falsamente los resultados. Las hemoglobinopatías (p. ej., Hb S, C, Graz, Sherwood Forest D, y Padova) también modifican los resultados al interferir con los métodos de análisis, independientemente del efecto atribuible al acortamiento de la vida media del eritrocito<sup>25,26</sup>.

*Consideraciones analíticas.* Los laboratorios deben usar métodos de análisis de GHb con un coeficiente de variación entre análisis < 5% (idealmente, < 3%) y deben verificar los resultados que se hallen por debajo del límite inferior del intervalo de referencia o superen el 15%. Si la HbA<sub>1c</sub> lábil interfiere con el método de análisis, se debe eliminar previamente (nivel de evidencia C).

## Aplicaciones clínicas

El laboratorio debe colaborar estrechamente con los clínicos, ya que la interpretación apropiada de los resultados requiere tanto del conocimiento del método de análisis como de las posibles interferencias.

La determinación de GHb se debe realizar al menos 2 veces al año a todos los pacientes y cada 3-4 meses a quienes se les haya modificado el tratamiento o no hayan alcanzado los objetivos propuestos (nivel de evidencia B).

La GHb se mide hoy habitualmente para el manejo clínico de los pacientes con cualquier tipo de DM. Principalmente, y con base en los resultados del DCCT,

se recomienda que el objetivo de tratamiento sea la consecución de un valor de GHb < 7% y que los clínicos deben reevaluar el régimen de tratamiento en pacientes con valores superiores al 8%<sup>27,28</sup>. Estos valores se aplican a los métodos de análisis estandarizados para un valor de normalidad del 4-6%. En el DCCT, cada reducción del 10% en la GHb se asoció con una disminución del riesgo de progresión de retinopatía diabética del 45%<sup>29</sup>; reducciones similares se describieron en el estudio UKPDS para DM tipo 2<sup>8</sup>.

Actualmente no se recomienda la medición de GHb para el diagnóstico de DM<sup>30</sup> pues su determinación no se halla suficientemente estandarizada y se desconoce el punto de corte exacto en el que se incrementa el riesgo en población general de presentar complicaciones específicas de la DM.

## FRUCTOSAMINA

La fructosamina es una cetoamina derivada de la reacción no enzimática entre un azúcar (la glucosa) y una proteína sérica (mayormente la albúmina). Existen varios métodos disponibles para su medición sérica; la mayoría utilizan análisis colorimétricos que resultan más simples, baratos y rápidos que los de la GHb. Sin embargo, se han descrito numerosas interferencias (p. ej., uremia, lipemia, bilirrubina y hemólisis) y problemas analíticos de estandarización, dependientes del pH y de la concentración de proteínas. Como el *turnover* de la albúmina sérica es más rápido que el de la hemoglobina (28 días y 120 días respectivamente), los valores de la fructosamina reflejan medias de glucemia en un período más corto (1-2 semanas).

### Utilidad clínica

La correlación entre la fructosamina y los valores de GHb<sup>31,32</sup> sérica es aceptable pero se desconoce si su determinación es una alternativa válida y fiable. Su valor debe interpretarse con cautela y puede ser útil, si se realiza con frecuencia, para valorar la concentración glucémica en un corto periodo<sup>33</sup>. Por tanto, el parámetro que mejor define el grado de control metabólico es la GHb y el valor de la determinación de otras proteínas glucadas no se ha establecido claramente porque no hay evidencia concluyente de su relación con las complicaciones específicas de la DM.

## MARCADORES GENÉTICOS

La medición sistemática de marcadores genéticos no se recomienda actualmente para el diagnóstico ni el tratamiento de la DM tipo 1 y 2.

Aunque la DM tipo 2 es un trastorno poligénico y se ha relacionado con más de 20 genes diferentes, los estudios de expresión génica no representan mayor aportación en la valoración clínica ni en la estrategia

terapéutica del síndrome y quedan reservados para la investigación (nivel de evidencia E).

La DM tipo 1 es un trastorno autoinmunitario relacionado con determinados polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); el de los seres humanos se conoce como antígeno leucocitario humano (HLA) y se localiza en el cromosoma 6<sup>34</sup>. La determinación del grado de consanguinidad junto con el genotipo y la presencia de determinados autoanticuerpos dirigidos contra moléculas de la célula beta resulta útil en los modelos predictivos diseñados para detectar población con prediabetes tipo 1.

No obstante, la determinación de marcadores genéticos aporta valiosa información en el diagnóstico diferencial de la diabetes monogénica tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) cuyas características clínicas más relevantes se recogen en la tabla 3.

*Consideraciones analíticas.* La detección de mutaciones se realiza usando extractos del genoma del ADN de leucocitos de sangre periférica mediante métodos de detección de mutaciones que difieren según el tipo. Las diferentes formas de MODY se detectan mediante amplificación del ADN por reacción en cadena de la polimerasa, utilizando cebadores específicos diseñados para cada uno de los exones del gen correspondiente.

## MICROALBUMINURIA

La microalbuminuria se define como la excreción de 30-300 mg de albúmina en 24 h (o 20-200 µg/min o 30-300 µg/mg de creatinina) al menos en 2 de 3 muestras de orina repetidas en intervalos de 3-6 meses tras la exclusión de condiciones que pueden interferir en la realización o la interpretación de los resultados de la prueba<sup>35</sup>. La definición de *albuminuria clínica* o *nefropatía manifiesta* se corresponde con una excreción proteínica > 300 mg/24 h (o > 200 µg/min o > 300 µg/mg de creatinina); la cuantificación de la excreción urinaria de albúmina permite evaluar la gravedad del cuadro y su progresión, planificar el tratamiento y determinar su eficacia.

La utilidad de la determinación de la microalbuminuria en el cribado de la nefropatía diabética se basa en su consideración como parte de la historia natural de la enfermedad y en la evidencia que han mostrado ensayos clínicos de intervención al asociar su reducción con la de la nefropatía diabética<sup>35</sup>.

La microalbuminuria tiene importante significación pronóstica. En el 80% de los pacientes con DM tipo 1 y microalbuminuria, la excreción de albúmina se incrementa en una proporción del 10-20% por año, con desarrollo de proteinuria clínica en 10-15 años. Cuando la proteinuria clínica se halla presente, la mayoría (más del 80%) de los pacientes ya muestran disminución de la tasa de filtrado glomerular. En cambio, en DM tipo 2, sólo el 20-40% de los pacientes con microalbuminuria progresan a nefropatía manifiesta y

TABLA 3. Características patogénicas y clínicas de los diferentes tipos de MODY descritos

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY X
Locus genético	20q	7p	12q	13q	17cen-q21,3	2q32	ND
Gen	HNF-4 $\alpha$	GK	HNF-1 $\alpha$ /TCF-1	IPF-1	HNF-/TCF-2	Neuro-D1/ $\beta$ 2	ND/ heterogéneo
Función	Receptor nuclear huérfano	Enzima	Homeodominio, factor de transcripción	Homeodominio, factor de transcripción	Homeodominio, factor de transcripción	Hélice-asa-hélice factor de transcripción	
Genes diana conocidos	GLUT-2, L-PK, 1,3-BGD, AldoB, HNF-1 $\alpha$	—	GLUT-2, L-PK, insulina, NBAT, PCD/DCOH, HNF-4 $\alpha$ , IPF-1, Neuro-D1, SGLUT-2	Glucocinasa, IAPP, GLUT-2, insulina, HNF-4 $\alpha$	Insulina, HNF-4 $\alpha$ , Pkhd1	Insulina	
Distribución (% de familias MODY)	Rara	10-63%*	21-64*	Rara	Frecuente (?)	Rara	16-45%
Edad al diagnóstico	Postpuberal	Nacimiento	Postpuberal	Adultos jóvenes	Postpuberal	Adultos jóvenes	ND
Defecto primario	Páncreas/hígado	Páncreas/hígado	Páncreas/riñón/hígado	Páncreas	Páncreas/hígado/genital	Páncreas	Páncreas
Características asociadas	—	Bajo peso al nacer	Glucosuria, adenomatosis hepática	—	Malformación renal, pancreática y genital		
Gravedad de la diabetes	Grave	Leve	Grave	Leve (?)	Heterogénea	ND	Leve/ ¿heterogénea?
Complicaciones de la DM	Frecuentes	Raras	Frecuentes	ND	Raras (?)	ND	ND

ND: no determinado; HNF: factor nuclear hepático; GK: glucocinasa; IPF-1: factor 1 promotor de la insulina; neuro-D1/ $\beta$ 2: factor 1 de diferenciación neurogénica/transactivador de la secuencia 2 b de las células E; GLUT-2: transportador 2 de la glucosa; L-PK: piruvatoquinasa hepática; AldoB: aldolasa B; 1,3-BGD: gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; SGLT-2: transportador 2 de sodio-glucosa; NBAT: transportador de aminoácidos neutros y básicos; PCD/DCOH: pterin-4a-carbinolamina-deshidratasa; IAPP: polipéptido amiloide tisular; Pkhd1: enfermedad poliquística renal y hepática.

\*Diferentes distribuciones en distintas poblaciones.

Modificada de: Velho G, Belanne-Cantelot C, Timsit J. Heterogeneidad de MODY y conducta clínica. ¿Diferentes genes como guía de distintos enfoques? *Endocrinol Nutr.* 2004;51 Supl 2:22-29.

sólo el 20% desarrolla enfermedad renal terminal en 20 años. Además, la microalbuminuria se asocia de forma significativa con la presencia de enfermedad cardiovascular, y se la considera en la actualidad como uno de los más importantes factores de riesgo<sup>35</sup>.

### Monitorización

El valor de las determinaciones seriadas de albuminuria en pacientes que ya la presentan no está bien determinado. Se ha argumentado que permitiría monitorizar la respuesta al tratamiento, que incluye la mejora del control glucémico y la tensión arterial, restricción del aporte de proteínas y tratamiento con inhibidores de la angiotensina<sup>36</sup>.

Se propone que el cribado de la nefropatía diabética se realice mediante la determinación anual de microalbuminuria en individuos puberales o postpuberales con al menos 5 años de evolución y en el momento del diagnóstico en DM tipo 2. En pacientes que utilizan tratamiento con inhibidores de la angiotensina no está aún bien establecido su papel (nivel de evidencia E).

*Consideraciones analíticas.* El coeficiente de variación analítico de los métodos de medición de la mi-

croalbuminuria debe ser menor del 15% (nivel de evidencia E). Se recomienda que la muestra de orina a analizar sea la primera de la mañana.

*Consideraciones preanalíticas.* La sensibilidad de las pruebas, tanto semicuantitativas como cualitativas, para la determinación de la microalbuminuria debe ser  $\geq 95\%$  para que pueda ser considerada efectiva en el cribado de pacientes con microalbuminuria (nivel de evidencia E).

Después de un diagnóstico documentado de microalbuminuria (resultados positivos en 2 de 3 determinaciones realizadas en un período de 3-6 meses), la repetición de la prueba sería razonable para determinar el grado de respuesta al tratamiento.

## MARCADORES AUTOINMUNITARIOS

### Diagnóstico/cribado

En el momento actual no se recomienda el análisis de autoanticuerpos frente a islotes para el diagnóstico habitual ni el cribado de DM tipo 1 en la población general ni en familiares de primer grado (nivel de evidencia E).

*Consideraciones analíticas.* Es importante que los autoanticuerpos estén medidos solamente en laboratorios acreditados con un programa de control de calidad contrastado (nivel de evidencia E).

Los principales marcadores de la destrucción inmunitaria de las células beta pancreáticas que originan este tipo de diabetes son los anticuerpos contra el citoplasma de islotes (ICA), los antiinsulínicos (AAI), los anticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (GADA) y contra la tirosinfosfatasa (IA2A/ IA2B).

En cuanto a la cronología de su aparición, los IA2 son los más tardíos, pues se detectan en suero sólo unos meses antes que la DM clínica, al contrario que los otros –sobre todo los GADA–, que pueden hacerlo con varios años de antelación<sup>37</sup>.

La determinación de ICA muestra una alta sensibilidad para la predicción de DM tipo 1 en familiares de primer grado; sin embargo, tienen baja especificidad, pues sólo el 40% con ICA >10 JDF desarrollarán DM tipo 1 en 10 años<sup>38,39</sup>. Su valor predictor puede incrementarse notablemente mediante su combinación con los otros autoanticuerpos<sup>40,41</sup> y con determinadas pruebas metabólicas como la pérdida de la primera fase de la respuesta insulínica tras la sobrecarga intravenosa de glucosa (TSIVG), que ha resultado ser un marcador altamente específico de DM tipo 1<sup>42</sup>.

Los análisis de supervivencia en familiares de primer grado han mostrado que el riesgo de desarrollar DM tipo 1 a 5 años es del 40, el 70 y el 100% según la presencia de 1, 2 o 3 autoanticuerpos. En cuanto a la población general, estudios realizados en escolares indican que el valor predictivo de ICA es significativamente menor que el calculado en familiares y que una combinación de marcadores genéticos e inmunológicos mejoraría notablemente la capacidad de detectar población de riesgo<sup>42</sup>.

## OTRAS DETERMINACIONES

La determinación de otros marcadores de potencial interés, como la insulina, el péptido C, la proinsulina, la amilina y la leptina, no ha mostrado aún su valor para incluirlos en los análisis habituales en personas con diabetes (nivel de evidencia E). Al contrario, la determinación periódica de lípidos (colesterol de las LDL y las HDL y triglicéridos), en el contexto de la valoración de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en personas con DM, ha demostrado la máxima utilidad<sup>43</sup> (nivel de evidencia A).

## CONCLUSIONES

Las determinaciones analíticas que se realizan actualmente en el estudio y seguimiento de la DM permiten establecer criterios suficientes para su clasificación y diagnóstico y la definición de objetivos terapéuticos. No obstante, nuevas herramientas emergentes derivadas de estudios epidemiológicos, mole-

culares, inmunológicos y genéticos permitirán en un futuro próximo diferenciar entidades hasta ahora agrupadas bajo la misma denominación, instaurar nuevos criterios diagnósticos y de cribado y establecer objetivos que permitan una mayor reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
2. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354:617-21.
3. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S11-4.
4. Chan AYW, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem*. 1989;35:315-7.
5. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59:491-500.
6. American Diabetes Association. Selfmonitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1987;10:95-9.
7. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
9. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1996;19 Suppl 1:S62-6.
10. Kadi UM, O'Connell KM, Johnson J, Kabadi M. The effect of recurrent practice at home on the acceptability of capillary blood glucose readings. Accuracy of self blood glucose testing. *Diabetes Care*. 1994;10:1110-23.
11. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet*. 1980;1:1373-76.
12. McCartney P, Keen H, Jarrett RJ. The Bedford Survey: observations on retina and lens of subjects with impaired glucose tolerance and in controls with normal glucose tolerance. *Diab Metab*. 1983; 9:303-5.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
14. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz, R, Caprio S, Sherwin RS. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care*. 2002;25:889-93.
15. American Diabetes Association. Urine glucose and ketone determinations (Position Statement). *Diabetes Care*. 1992;15 Suppl 2:S38.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S32-42.
17. Sacks DB. Carbohydrates. En: Burtis C, Ashwood E, editores. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 750-808.

18. American Diabetes Association. Tests of glycemia (Position Statement). *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S80-2.
19. American Diabetes Association. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial (Position Statement). *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S24-6.
20. Benjamin RJ, Sacks DB. Glycated protein update: implications of recent studies including the Diabetes Control and Complications Trial. *Clin Chem*. 1994;40:683-7.
21. Goldstein DE, Little RR. Bringing order to chaos: the National Glycohemoglobin Standardization Program. *Contemp Int Med*. 1997;9:27-32.
22. NGSP Steering Committee. Implementation of the national glycohemoglobin standardization program (NGSP). *Diabetes*. 1997;46:151A.
23. Goldstein DE, Little RR, England JD, Wiedemeyer HM, McKenzie E. Methods of glycosylated hemoglobins: high performance liquid chromatography and thiobarbituric acid colorimetric methods. En: Clarke WL, Larner J, Pohl SL, editores. *Methods in diabetes research*. New York: John Wiley; 1986. p. 475-504.
24. DCCT Research Group. Feasibility of centralized measurements of glycated hemoglobin in the diabetes control and complications trial: a multicenter study. *Clin Chem*. 1987;33:2267-71.
25. Schnedl WJ, Krause R, Halwachs-Baumann G, Trinker M, Lipp RW, Krejs GJ. Evaluation of HbA1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care*. 2000;23:339-44.
26. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47:153-63.
27. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24 Suppl 1:S80-2.
28. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381-9.
29. DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.
30. 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*. 2000;23:S4-18.
31. Baker JR, Metcalf PA, Holdaway IM, Johnson, RN. Serum fructosamine concentration as a measure of blood glucose control in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Br Med J*. 1985;290:352-5.
32. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta*. 1983;127:87-95.
33. Celalu WT, Parker TB, Johnson CR. Validity of serum fructosamine as index of short-term glycemic control in diabetic outpatients. *Diabetes Care*. 1988;11:662-4.
34. Castano L, Eisenberth GS. Type I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:647-80.
35. American Diabetes Association. Diabetes nephropathy. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 1:S66-9.
36. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care*. 1999;22:1555-60.
37. Christie M, Roll U, Payton MA, Hatfield ECI, Ziegler AG. Validity of screening for individuals at risk for type I diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care*. 1997;20:965-70.
38. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, et al. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *New Engl J Med*. 1990;323:1167-72.
39. Bruining FJ, Molenaar JL, Grobbee DE, Hofman A, Scheffer GJ, Bruining HA, et al. Ten-year follow-up study of islet cell antibodies and childhood diabetes mellitus. *Lancet*. 1989;1:1100-3.
40. Gorus FK, Goubert P, Semakula C, Vandewalle CL, De Schepper J, Scheen A, et al. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *The Belgian Diabetes Registry. Diabetologia*. 1997;40:95-9.
41. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD and ICA 512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996;45:926-33.
42. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EAM. Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes*. 1997;46:1701-10.
43. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clin Chem*. 2002;48:436-72.