

## PREGUNTA 2

¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?

Josep Franch Nadal, Albert Goday Arno

Los criterios actualmente aceptados para diagnosticar la diabetes mellitus (DM) se corresponden a los promulgados en enero de 2010 por la American Diabetes Association (ADA)<sup>1</sup> y se basan en los puntos de corte de cuatro parámetros glucémicos (glucemia basal en plasma venoso, glucemia al azar, glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa [SOG] con 75 g y la hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>]) y su capacidad predictiva sobre el posterior desarrollo de las complicaciones específicas de la enfermedad (especialmente la retinopatía). Las cuatro pruebas tienen distinta sensibilidad y especificidad, además de distinta aplicabilidad en la práctica asistencial<sup>2</sup>:

- **Glucemia basal en plasma venoso.** Es el método recomendado para el diagnóstico de DM y en los estudios poblacionales. Es un test preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. La medición de glucosa en plasma es aproximadamente el 11 % mayor que la de glucosa medida en sangre capilar (excepto en situación posprandial, en que son equiparables). Las limitaciones incluyen la necesidad de 8 horas de ayuno previas a la extracción, un coeficiente de variación que oscila entre el 5,7<sup>3</sup> y el 15 %<sup>4</sup> y una baja sensibilidad para detectar las complicaciones microvasculares.
- **La glucemia al azar.** Muestra distinto valor según el punto de corte elegido<sup>5</sup>. Para el diagnóstico de DM se recomienda que sea igual o superior a 200 mg/dl en presencia de sintomatología típica. Para valores entre 140 y 180 mg/dl tiene una alta especificidad (del 92 al 98 %), pero se debe confirmar con otra prueba, puesto que su sensibilidad es baja (del 39 al 55 %)<sup>6</sup>.
- **Test de SOG.** Es la determinación de glucemia en plasma venoso a las 2 horas de una ingesta de 75 g de glucosa en los adultos. Aunque tradicionalmente se había considerado como el patrón de oro para el diagnóstico de la DM, este hecho no se sustenta en estudios que hayan demostrado su superioridad sobre los otros métodos ni en una mayor capacidad predictiva sobre las complicaciones crónicas de la enfermedad<sup>7</sup>. Las reco-

mendaciones sobre su uso difieren: la ADA no la aconseja en la práctica habitual, a diferencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que propone su empleo en el diagnóstico de DM asintomática. Entre las limitaciones de la SOG destacan su escasa reproducibilidad (coeficiente de variación mayor que los otros dos métodos: superior al 16 %<sup>8</sup>), la dificultad del cumplimiento en la preparación (ingesta de abundantes hidratos de carbono los días previos, 8 horas de ayuno antes de la prueba y 2 horas de duración) y que es más costosa e incómoda. Su utilidad viene promovida por el hecho de que la glucemia basal puede llegar a dejar sin diagnosticar al 30-45 % de la población diabética<sup>9</sup> (DM desconocida), especialmente en población anciana y, sobre todo, en el sexo femenino<sup>10</sup>. Es el único método que permite detectar la intolerancia a la glucosa como situación de riesgo para la DM. No existe acuerdo sobre cuándo debe estar indicada.

- **HbA<sub>1c</sub>.** Refleja la media de las determinaciones de glucemia en los últimos 2-3 meses en una sola medición y puede realizarse en cualquier momento del día sin preparación previa ni ayuno. Sus coeficientes de variación intraindividual (aproximadamente el 0,8 %<sup>3</sup>) e interindividual (de menos del 2<sup>4</sup> al 3,6 %<sup>3</sup>) son los menores de las tres pruebas. Es la prueba más recomendada para el control glucémico de la DM y, recientemente, también se ha aceptado como criterio de diagnóstico de la enfermedad. Las críticas para su uso como método diagnóstico se basan en la tradicional falta de estandarización en su determinación (hasta hace poco existían tres metodologías de laboratorio distintas que ahora ya se han estandarizado con el método NGSD/DCCT), la baja sensibilidad (entre el 25 y el 50 %), posibles diferencias raciales (mayores valores en raza negra), elevación de su valor con la edad y la interferencia con anemias o algunos medicamentos<sup>4</sup>. Varios estudios muestran que, utilizando la HbA<sub>1c</sub> como criterio diagnóstico, el número de personas en las que se diagnosti-

ca la DM es menor que si se emplea la glucemia basal (un 30 % aproximadamente) o la SOG (un 65 % aproximadamente)<sup>11</sup>.

Un estudio prospectivo<sup>12</sup> en pacientes no diabéticos comprueba que la HbA<sub>1c</sub> predice igual que la glucemia basal el riesgo de padecer DM y mejor el riesgo de morbilidad cardiovascular y muerte por cualquier causa.

Para estudiar la utilidad de la HbA<sub>1c</sub> como test diagnóstico se han realizado diversos estudios poblacionales que calculan su sensibilidad, especificidad y valor predictivo de diferentes puntos de corte sobre otros métodos de diagnóstico (habitualmente, la combinación de la glucemia basal  $\geq$  126 mg/dl o la glucemia a las 2 horas de la SOG  $\geq$  200 mg/dl, según las recomendaciones de la ADA<sup>1</sup>). En la tabla 1 se muestran los datos obtenidos en algunos de estos estudios.

Por tanto, en función de las variaciones registradas en los distintos estudios poblacionales, para un valor de corte de la HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6,5 %, la sensibilidad diagnóstica será de aproximadamente un 40 % con una especificidad del 99 %<sup>13</sup>. Pero, posiblemente, el patrón de oro no debería ser el valor de la glucemia medido

por otro método (glucemia basal, SOG o combinaciones de ambos), sino la capacidad predictiva sobre las complicaciones de la DM, en especial la retinopatía diabética, que es la que presenta menos influencia de otros factores de riesgo no glucémicos<sup>19</sup>. En este sentido existen varios estudios que han demostrado el valor de la HbA<sub>1c</sub>, como vemos en la tabla 2.

Una revisión sistemática de la OMS en el año 2010<sup>26</sup> sobre siete estudios que analizan la relación de la HbA<sub>1c</sub> con la retinopatía diabética recomienda el punto de corte del 6,5 % en el diagnóstico de la DM. Aunque para la retinopatía diabética incipiente los datos son más escasos, existe consistencia como para recomendar el 6,5 % de HbA<sub>1c</sub> como diagnóstico de DM tipo 2 por la sensibilidad, especificidad y curva ROC (*receiver operating characteristic*) que presenta para la detección de retinopatía diabética (área bajo la curva de 0,9).

También se ha comprobado la relación entre los valores de HbA<sub>1c</sub> y la presencia de la enfermedad renal crónica (otra complicación microvascular)<sup>27</sup>.

La ADA considera «prediabetes» (no totalmente equiparable a la «glucemia basal alterada» o a la

**Tabla 1** Estudios poblacionales sobre la utilidad de la HbA<sub>1c</sub> como test diagnóstico

Estudio	n	Punto de corte (%)	Patrón de oro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Rancho Bernardo study <sup>13</sup>	2107	6,5	GB + SOG	44	79		
China <sup>14</sup>	4886	6,3 6,5	GB + SOG	62,8 50,5	96,1 98,1	52 63	98 97
DCCT <sup>15</sup>	1439	6,5	Glucemia media	42,8	99,6	87	100
Jimeno et al. <sup>16</sup>	454	6,4	GB + SOG	47,6	100	100	41
Hoorn study <sup>17</sup>	2753	5,7 6,5	GB + SOG	78 24	83 99	16 93	99 97
Metaanálisis de 9 estudios <sup>18</sup>	4593	6,1	GB + SOG	78-81	79-84		

GB: glucemia basal; SOG: sobrecarga oral de glucosa; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 2** Estudios incidencia/prevalencia para validación punto de corte HbA<sub>1c</sub>

Estudio	n	Criterio	Punto de corte recomendado
Colagiuri et al. (DETECT-2) <sup>20</sup>	44 623 (20-79 años)	Prevalencia de RD	6,5 %
Sabanayagam et al. <sup>21</sup>	3190 (40-80 años)	Prevalencia de RD	6,6-7 %
Tsugawa et al. <sup>22</sup>	21 137 (> 21 años)	Incidencia y prevalencia de RD	6,5 %
Selvin et al. <sup>23</sup>	11 357	Prevalencia de RD y ERC	6,5 %
Tsugawa et al. <sup>24</sup>	3812 (> 40 años)	Prevalencia de RD	Raza blanca: 6,5 % Raza negra: 5,5-5,9 %
Xin et al. <sup>25</sup>	2551 (18-79 años)	Prevalencia de RD	6,4 %

ERC: enfermedad renal crónica; RD: retinopatía diabética.

«intolerancia oral a la glucosa») valores de HbA<sub>1c</sub> entre el 5,7 y el 6,5 %<sup>28</sup>, aunque algún estudio sugeriría que en España el riesgo de DM se incrementa a partir de valores de HbA<sub>1c</sub> > 6 % (no del 5,7 %)<sup>29</sup>.

La Australian Diabetes Society recomienda que a las personas con riesgo de desarrollar DM (según

el Australian type 2 diabetes risk assessment tool [AUSDRISK]) se les realice un cribado de la enfermedad mediante una determinación de la HbA<sub>1c</sub><sup>30</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 3.

Tabla 3 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La glucemia a las 2 horas de la SOG con 75 g se ha considerado el patrón de oro para el diagnóstico de la DM tipo 2 sin estudios que avalen su superioridad sobre las otras mediciones glucémicas
II diagnóstico	La HbA <sub>1c</sub> presenta una sensibilidad menor que la glucemia basal y la SOG para el diagnóstico de DM, pero una especificidad muy alta
II diagnóstico	La HbA <sub>1c</sub> presenta menor variabilidad inter e intraindividual e inestabilidad en la conservación de las muestras frente a la SOG y la glucemia plasmática basal
2+	La HbA <sub>1c</sub> en estudios prospectivos ha demostrado su asociación con la presencia y evolución de la retinopatía diabética
2+	La HbA <sub>1c</sub> en estudios con poblaciones no diabéticas ha demostrado su capacidad predictiva de desarrollar la DM, riesgo de morbilidad cardiovascular y muerte por cualquier causa
Grado de recomendación	Recomendación
C	La HbA <sub>1c</sub> es un método útil en el diagnóstico de la DM tipo 2 por su sencillez, su menor variabilidad y su asociación con la retinopatía diabética, aunque su sensibilidad es baja
C	El punto de corte de la HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,5 % es el que presenta una mayor validez diagnóstica
C	Valores de HbA <sub>1c</sub> < 6,5 % de HbA <sub>1c</sub> no descartan el diagnóstico de DM, aunque el riesgo padecer una retinopatía diabética es muy bajo
DM: diabetes mellitus; HbA <sub>1c</sub> : hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.	

### BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
- Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. *Am Fam Physician* 2010;81:863-70.
- Bloomgarden ZT. A1C: recommendations, debates, and questions. *Diabetes Care* 2009;32:141-7.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- Tabaei BP, Herman WH. A multivariate logistic regression equation to screen for diabetes: development and validation. *Diabetes Care* 2002;25:1999-2003.
- Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2447-53.
- Davidson MB. Counterpoint: the oral glucose tolerance test is superfluous. *Diabetes Care* 2002;25:1883-5.
- EDESG. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *BMJ* 1998;317:371-5.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
- Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-9.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al.; Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using hemoglobin A1c criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-8.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated

- hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
13. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
  14. Bao Y, Ma X, Li H, Zhou M, Hu C, Wu H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 2010;340:c2249.
  15. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
  16. Jimeno J, Molist N, Franch J, Morató J, Otzet I, Pons P. Diagnosticando la diabetes mellitus tipo 2: en atención primaria, con la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada es suficiente. *Aten Primaria* 2004;34:222-30.
  17. Van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010;33:61-6.
  18. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007;24:333-43.
  19. Marshall SM, Flybiorg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006;333(7566):475-80.
  20. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(1):145-50.
  21. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia* 2009;52(7):1279-89.
  22. Tsugawa Y, Takahashi O, Meigs JB, Davis RB, Imamura F, Fukui T, et al. New diabetes diagnostic threshold of hemoglobin A(1c) and the 3-year incidence of retinopathy. *Diabetes* 2012;61(12):3280-4.
  23. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011;60(1):298-305.
  24. Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, Taylor WC, Wee CC. Should the hemoglobin A(1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2012;157(3):153-9.
  25. Xin Z, Yuan MX, Li HX, Hua L, Feng JP, Shi J, et al. Evaluation for fasting and 2-hour glucose and HbA1c for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in a Chinese population. *PLoS One* 2012;7(7):e40610.
  26. World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111 [Internet]. 2011. Disponible en: URL: [www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/). Último acceso: marzo 2015.
  27. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011;60(1):298-305.
  28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl 1):S8-17.
  29. Giráldez-García C, Ávila L, Carramiñana F, Torres JL, Bedoya MJ, Mancera J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2015;06(02):49-96.
  30. MSAC Public Summary Document. Application n.º 1267. HbA1c testing for the diagnosis of diabetes mellitus. 2014.