



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**“UTILIDAD DE LA HEMOGLOBINA
GLICADA COMO CRITERIO
DIAGNÓSTICO EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN MEDICINA
INTERNA”**

Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor
en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada

Leticia Elvira Ruiz Rivera

2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Leticia Elvira Ruiz Rivera
D.L.: GR 185-2013
ISBN: 978-84-9028-195-6

D. ANTONIO DÍEZ RUIZ, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina, D. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ JIMÉNEZ, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y D. JESÚS CANTERO HINOJOSA, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Granada.

CERTIFICAN que Dña. LETICIA ELVIRA RUIZ RIVERA, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección el presente trabajo de investigación, titulado: “Utilidad de la hemoglobina glicada como criterio diagnóstico en pacientes hospitalizados en Medicina Interna”, que ha sido objeto de su Tesis Doctoral, reuniendo el mismo las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor, si así lo estima el Tribunal que se designa para juzgarla.

Vº Bº de los Directores.

Fdo. Antonio Díez Ruiz

Fdo. Francisco Javier Gómez Jiménez

Fdo. Jesús Cantero Hinojosa

La interesada.

Fdo. Leticia E. Ruiz Rivera

Granada, 4 de abril de 2012

Agradecimientos:

A mis Directores, por su confianza y ayuda. A Antonio, ejemplo a seguir.

A Javier, un amigo. A Jesús, inestimable médico y estadístico.

Al Servicio de Medicina Interna por su colaboración que ha hecho posible la recogida de los datos que forman este trabajo.

A los pacientes, por su confianza en nosotros.

A las personas que me han acompañado y apoyado en esta etapa, en especial:

A mi Familia, por los ratos que les robé.

A Antonio, por su presencia y sus tablas.

A Clara, por las tardes de datos y chapas.

A Marta, con Diego, y a Víctor por hacer de su hogar el mío.

A Sherine, una campeona.

A Francisco, por su entusiasmo.

*A mi Madre,
persona sin límites.*

ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)
CT	Colesterol total
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial (Estudio sobre el control de la Diabetes y sus complicaciones)
DM	Diabetes Mellitus
DLP	Dislipemia
E	Especificidad
EADS	European Association for the Study of Diabetes (Asociación Europea para el estudio de la Diabetes)
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GPA	Glucosa plasmática en ayunas
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-c	High density lipoprotein (lipoproteínas de alta densidad)
HPLC	High performance liquid chromatography (cromatografía líquida de alta eficiencia)
HTA	Hipertensión arterial
IRAS	Insulin Resistance Atherosclerosis Study (estudio de insulina resistencia y arterioesclerosis).
IDF	International Diabetes Federation (Federación Internacional de Diabetes)

Abreviaturas

IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Federación internacional de Química Clínica y Laboratorio de Medicina)
LDL-c	Low density lipoprotein (lipoproteínas de baja densidad)
NDC	No Diabetes Mellitus conocida
RCV	Riesgo cardiovascular
S	Sensibilidad
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
TG	Triglicéridos
VVP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

ÍNDICE GENERAL

	<i>Página</i>
1. Introducción	27
1. Concepto y descripción de Diabetes Mellitus y prediabetes	29
1.1. Diabetes Mellitus	29
1.2. Prediabetes	31
2. Epidemiología	31
2.1. Situación mundial de la Diabetes Mellitus. Epidemiología según los tipos de Diabetes Mellitus.	32
2.2. Situación de la Diabetes Mellitus en España	37
3. Etiopatogenia de la Diabetes Mellitus	40
3.1. Consideraciones etiológicas	40
3.1.1. Factores genéticos	41
3.1.2. Efectos epigenéticos de la vida fetal y neonatal	42
3.1.3. Otros factores ambientales	42
3.2. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus	43
3.2.1. Homeostasis normal de la glucosa y respuesta al exceso de calorías	43
3.2.2. Teorías glucocéntrica y lipocéntrica	45
3.2.3. Redes neurohormonales de control del peso	47
4. Diagnóstico de Diabetes Mellitus y prediabetes	50
4.1. Criterios para investigar Diabetes Mellitus en adultos asintomáticos	52
4.2. Diabetes Mellitus no diagnosticada	53

	<i>Página</i>
5. Clasificación de Diabetes Mellitus	54
5.1. Diabetes Mellitus tipo 1	55
5.1.1. Diabetes Mellitus tipo 1 mediada por respuesta inmunológica	55
5.1.2. Diabetes Mellitus tipo 1 idiopática	56
5.2. Diabetes Mellitus tipo 2	56
5.3. Diabetes Mellitus gestacional	57
5.4. Otros tipos menos prevalentes de Diabetes Mellitus	58
5.4.1. Defectos genéticos de la función de las células beta pancreáticas	58
5.4.2. Defectos genéticos en la acción de la insulina	58
5.4.3. Enfermedades del páncreas exocrino	58
5.4.4. Otras endocrinopatías	59
5.4.5. Diabetes Mellitus inducida por fármacos	59
5.4.6. Infecciones	59
5.4.7. Miscelánea	59
6. Hemoglobina glicada	60
6.1. Generalidades	60
6.1.1. Definición y proceso de glicación	60
6.1.2. Breve reseña histórica	63
6.1.3. Proceso de estandarización para la medición de la hemoglobina glicada	64

	<i>Página</i>
6.2. Hemoglobina glicada como criterio diagnóstico	66
6.3. Consideraciones de su uso como criterio diagnóstico	70
6.3.1. Consideraciones a favor	71
6.3.2. Consideraciones en contra	74
6.4. Situación actual en España del empleo de la hemoglobina glicada como criterio diagnóstico de Diabetes Mellitus	79
II. Hipótesis de trabajo	83
III. Objetivos	87
IV. Pacientes y métodos	89
1. Pacientes. Grupos de estudio	91
2. Variables clínicas analizadas	93
3. Variables biológicas analizadas	94
3.1. Hemoglobina glicada. Cromatografía	94
3.2. Glucemia basal	100
3.3. Perfil lipídico	102
4. Metodología del análisis estadístico	107
4.1. Análisis descriptivo	107
4.2. Análisis bivariante	108
4.3. Análisis multivariante	108

	<i>Página</i>
4.4. Análisis de concordancia	109
4.5. Curvas ROC	109
5. Metodología de obtención de bibliografía	110
V. Resultados	111
1. Características de nuestra cohorte. Resultados del estudio descriptivo y bivalente	113
1.1. Edad	113
1.2. Sexo	114
1.3. Hemoglobina glicada	115
1.4. Glucemia basal	117
1.5. Hipertensión	118
1.6. Dislipemia	119
2. Características de los grupos de estudio considerados. Resultados del estudio descriptivo y bivalente. Formación de los grupos de estudio	120
3. Primer objetivo. Identificar a los pacientes diabéticos y prediabéticos entre los pacientes ingresados en Medicina Interna mediante el uso de los niveles de hemoglobina glicada. Búsqueda de un punto de corte para detectar a los pacientes con Diabetes Mellitus no diagnosticada. Ver la influencia sobre los valores de hemoglobina glicada de las diferentes variables predictoras.	123

	<i>Página</i>
3.1. Identificación de pacientes con Diabetes Mellitus y prediabetes.	123
3.2. Influencia sobre los valores de hemoglobina glicada de las diferentes variables predictoras	126
3.2.1. Variable predictora niveles de glucemia basal	126
3.2.2. Variable predictora edad	128
3.2.3. Variable predictora sexo	130
3.2.4. Variable predictora sexo sobre la edad y la hemoglobina glicada	131
3.2.5. Modelo predictivo de los niveles de hemoglobina glicada en nuestra cohorte	133
4. Análisis del valor diagnóstico de los niveles de hemoglobina glicada en nuestra cohorte	135
4.1. Curvas ROC	135
4.2. Valores predictivos	144
5. Segundo objetivo. Comparar la relación en estos pacientes entre dos de los criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus: los valores de glucemia plasmática en ayunas - criterio clásico - y el valor de hemoglobina glicada - criterio aceptado recientemente -.	145
5.1. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus	146
5.1.1. Criterio diagnóstico clásico: glucemia basal	146
5.1.2. Criterio diagnóstico reciente: hemoglobina glicada	147

	<i>Página</i>
5.2. Relación entre ambos criterios diagnósticos de	
Diabetes Mellitus	147
5.2.1. Comparación aislada de ambos criterios diagnósticos	148
5.2.2. Análisis de concordancia de ambos criterios diagnósticos para todas las categorías: normoglucémicos, prediabéticos y diabéticos	149
5.2.3. Análisis de concordancia de ambos criterios diagnósticos para el diagnóstico de Diabetes Mellitus	151
6. Tercer objetivo. Analizar la distribución de los factores de riesgo cardiovascular recogidos en nuestra cohorte: hipertensión arterial y dislipemia	154
6.1. Distribución de hipertensión arterial y dislipemia entre los dos grupos de estudio iniciales	154
6.2. Distribución de hipertensión arterial y dislipemia entre los grupos de nuevos diagnósticos de Diabetes Mellitus y prediabetes y de sujetos normoglucémicos.	156
VI. Discusión	159
1. Identificación de pacientes diabéticos y prediabéticos ingresados en Medicina Interna mediante la determinación de los niveles de hemoglobina glicada.	161
1.1. Diabetes Mellitus	161

	<i>Página</i>
1.2. Prediabetes	162
1.3. Diagnóstico de Diabetes Mellitus y prediabetes utilizando la hemoglobina glicada	163
1.4. Diabetes Mellitus en pacientes ingresados	166
1.5. Diabetes Mellitus no diagnosticada en pacientes ingresados	168
2. Influencia de las diferentes variables predictoras sobre el diagnóstico de Diabetes Mellitus basado en los niveles de hemoglobina glicada	173
2.1. Edad y sexo	177
2.2. Raza o etnia	180
3. Correlación entre criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus clásicos - basados en tests glucémicos - y el criterio aceptado recientemente basado en la hemoglobina glicada-	183
4. Factores de riesgo cardiovascular y hemoglobina glicada. Prediabetes	189
5. Conclusión de la discusión	196
5.1. Limitaciones del estudio	196
 VII. Conclusiones	 201
 VIII. Referencias	 203

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	<i>Página</i>
<i>Figura 1.</i> Historia natural de la Diabetes Mellitus tipo 2. Tomada y modificada de Campuzano-Maya ²	30
<i>Tabla 1.</i> Prevalencia de Diabetes Mellitus. Tomada y modificada de Ramachandran y colaboradores ⁴	33
<i>Figura 2.</i> Prevalencia estimada de DM entre países desarrollados y en vías de desarrollo. Tomada y modificada de Shaw JE y colaboradores ⁷	34
<i>Figura 3.</i> Evolución y prevalencia de la DM tipo 2 en la población adulta española. Tomada de Valdés y colaboradores ¹⁶	38
<i>Figura 4.</i> Mortalidad por DM en las diferentes comunidades autónomas. Tomada de Ruiz-Ramos y colaboradores ¹⁹	40
<i>Figura 5.</i> Homeostasis fisiológica de la glucosa. Tomada y modificada de Nolan y colaboradores ²²	45
<i>Figura 6.</i> Trastornos de la glucemia, tipos etiológicos y etapas. Tomada y modificada de ADA ¹	54
<i>Figura 7.</i> Glicación de la hemoglobina. Tomada y modificada de Campuzano-Maya ²	62
<i>Tabla 2.</i> Correlación entre la hemoglobina glicada y la glucemia media estimada. Tomada y modificada de Nathan D.M. et al ⁶⁰	66
<i>Tabla 3.</i> Ventajas y desventajas de hemoglobina glicada en el diagnóstico ⁷⁸	77
<i>Tabla 4.</i> Ventajas y desventajas de la glucemia basal en el diagnóstico ⁷⁸	78

	<i>Página</i>
<i>Tabla 5.</i> Ventajas y desventajas de la sobrecarga oral con glucosa en el diagnóstico ⁷⁸	78
<i>Figura 8.</i> Técnica de la cromatografía líquida tomada de Campuzano-Maya ²	96
<i>Figura 9.</i> Cromatograma tomado del manual de instrucciones del cromatógrafo de Menarini modelo HA-8180V	99
<i>Figura 10.</i> Distribución de la edad	114
<i>Figura 11.</i> Distribución del sexo	115
<i>Figura 12.</i> Distribución de la hemoglobina glicada en el global de individuos	116
<i>Figura 13.</i> Distribución de las glucemias basales	117
<i>Figura 14.</i> Distribución de la Hipertensión	118
<i>Figura 15.</i> Distribución de la Dislipemia	119
<i>Tabla 6.</i> Grupos de estudio	120
<i>Tabla 7.</i> Distribución de las variables cuantitativas en los grupos de estudio	122
<i>Tabla 8.</i> Distribución del género entre los grupos de estudio	122
<i>Figura 16.</i> Grupos en función de la distribución de la HbA1c	124
<i>Figura 17.</i> Pacientes con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado tras la medición de sus niveles de HbA1c	125
<i>Figura 18.</i> Diagrama de dispersión HbA1c y niveles de glucemia basal	127

	<i>Página</i>
<i>Figura 19.</i> Diagrama de dispersión HbA1c y edad del paciente	129
<i>Figura 20.</i> Distribución de la HbA1c entre sexo	130
<i>Figura 21.</i> Interacción entre niveles de HbA1c y la edad y sexo	131
<i>Tabla 9.</i> Análisis del modelo predictivo para los niveles de HbA1c	133
<i>Figura 22.</i> Niveles de HbA1c en el diagnóstico de DM sin considerar la edad	136
<i>Tabla 10.</i> Coordenadas de la curva representada en la figura 22 para el total de individuos de la cohorte	137
<i>Figura 23.</i> Niveles de HbA1c en el diagnóstico de DM considerando la edad en 70 años	140
<i>Tabla 11.</i> Coordenadas de la curva representada en la figura 23 para los individuos mayores de 70 años	141
<i>Figura 24.</i> Grupos en función de la glucemia basal	146
<i>Figura 25.</i> Grupos en función de la HbA1c	147
<i>Tabla 12.</i> Concordancia entre la HbA1c y la glucemia basal	149
<i>Figura 26.</i> Concordancia entre los niveles de HbA1c y glucemias basales	151
<i>Tabla 13.</i> Concordancia entre el punto de corte HbA1c 6,5 % y el punto de corte glucemia basal 126 mg/dl.	153
<i>Tabla 14.</i> Asociación bivariante entre el grupo de estudio y la presencia de hipertensión	155
<i>Tabla 15.</i> Asociación bivariante entre el grupo de estudio y la presencia de dislipemia	155

	<i>Página</i>
<i>Tabla 16.</i> Asociación bivariante entre los nuevos diagnósticos de diabéticos y prediabéticos y la presencia de hipertensión	156
<i>Tabla 17.</i> Asociación bivariante entre los nuevos diagnósticos de diabéticos y prediabéticos y la presencia de dislipemia	157

I. INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO Y DESCRIPCIÓN DE DIABETES Y PREDIABETES

1.1. DIABETES MELLITUS

Actualmente entendemos por Diabetes Mellitus (DM) a un grupo de enfermedades metabólicas que tienen en común la presencia de hiperglucemia causada tanto por alteraciones en la secreción de insulina como por disfunción en la acción de ésta o bien por ambas alteraciones¹.

Los síntomas clínicos característicos producidos por la hiperglucemia son poliuria, polidipsia y pérdida de peso, pudiendo en ocasiones debutar como polifagia y alteraciones en la visión.

Además de lo descrito, la DM puede interferir en el crecimiento retrasando éste, así como producir un aumento de la susceptibilidad a determinadas infecciones.

Los pacientes diabéticos tienen mayor incidencia de aterosclerosis, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Es común la coexistencia de DM con alteraciones en el metabolismo lipídico, que se manifiesta por un perfil de elevación de TG y descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c).

Asimismo, en diabéticos es más frecuente la hipertensión arterial.

La hiperglucemia aguda no controlada puede conducir a situaciones de mayor gravedad clínica como la cetoacidosis diabética y la situación hiperosmolar no cetósica. La hiperglucemia crónica mantenida se asocia a largo plazo con la producción de daño orgánico que conduce a la disfunción y fallo de distintos órganos, siendo especialmente susceptibles a ella ojos, riñones, nervios, corazón

Introducción

y vasos sanguíneos. A nivel oftalmológico la complicación que más frecuentemente asociada es la retinopatía que, dejada evolucionar, conduce a pérdida de la visión. A nivel renal se produce nefropatía con el consiguiente fallo renal. La hiperglucemia mantenida ocasiona disfunción nerviosa periférica con aparición de úlceras cutáneas, amputaciones y articulación de Charcot así como disfunción nerviosa autonómica con afectación genitourinaria, gastrointestinal, síntomas cardiovasculares y disfunción eréctil.

La figura 1 muestra la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo.

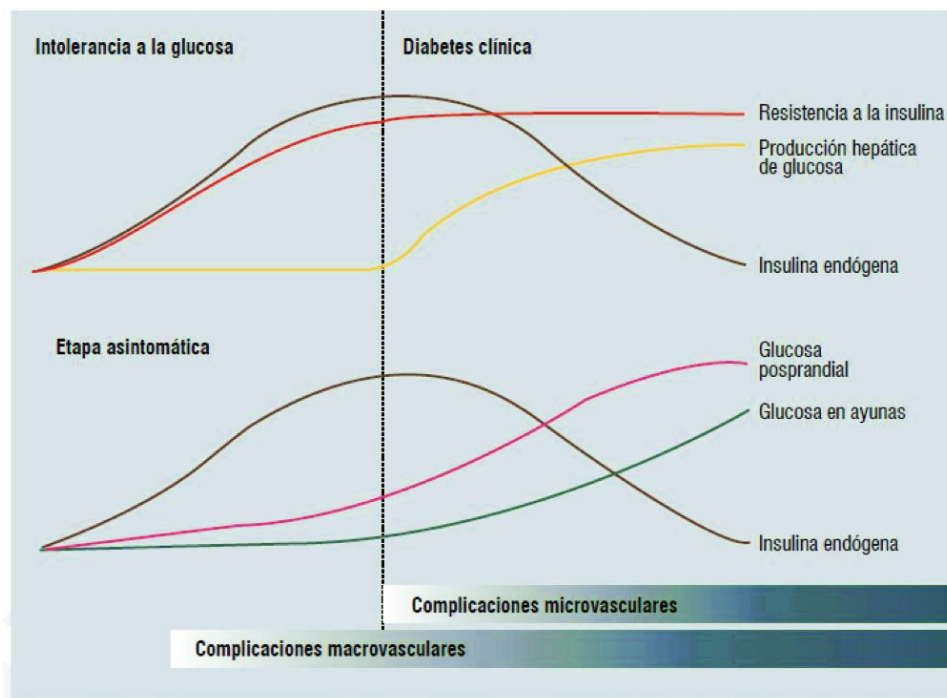


Figura 1. Historia natural de la DM tipo 2. Tomada y modificada de Campuzano-Maya².

1.2. PREDIABETES

La prediabetes no se considera una entidad clínica en sí sino un factor de riesgo para el desarrollo de DM. Engloba a individuos con glucemia en ayunas alterada y/o intolerancia a la glucosa.

En la situación de prediabetes los niveles de glucosa en plasma se encuentran por encima de los valores normales sin estar lo suficientemente elevados como para ser diagnósticos de DM³.

En el caso de la situación de glucemia alterada en ayunas, las glucemias están entre 100mg/dl y 125 mg/dl y en la situación de intolerancia a la glucosa a las 2 horas de recibir 75g de glucosa vía oral nos encontramos cifras de glucemia en plasma entre 140 y 199 mg/dl.

Se considera que la situación de prediabetes conlleva un alto riesgo de desarrollar DM en el futuro así como también se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular por lo que se recomienda la identificación precoz de éstos individuos para poder actuar en prevención de ésta.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La DM es una enfermedad crónica con graves consecuencias clínicas. Su prematura morbilidad, mortalidad, reducción de las expectativas de vida y los costes económicos derivados hacen de ella una importante cuestión de salud pública. Por tanto, conocer la prevalencia de la DM es de gran importancia tanto

para determinar el estado de salud de la población como para la planificación de los recursos sanitarios destinados a su atención y posible prevención.

2.1. SITUACIÓN MUNDIAL DE LA DIABETES MELLITUS

La repercusión de la DM es de gran magnitud, llegándose a hablar actualmente de una situación de globalización de la DM y se tiende a considerar ésta enfermedad como una pandemia mundial.

El crecimiento de la población junto con el envejecimiento y la urbanización, asociada con los cambios en el estilo de vida hacia el sedentarismo y la ingesta de dietas hipercalóricas van a ser responsables del aumento a nivel mundial en el número de personas con DM, que para el año 2030 se cifra en el 54%⁴

La epidemia de la DM ha crecido paralelamente con el aumento mundial de la obesidad⁵.

Su gran repercusión es debida al rápido aumento de su prevalencia global, al devastador daño orgánico que puede producir así como a los costes directos e indirectos que esto genera.

El número de adultos con DM se ha doblado en las últimas 3 décadas pasando de 143 millones en 1980 a 247 millones en 2008⁶.

La prevalencia estimada mundial de DM entre la población adulta en 2010 era de 285 millones lo que representaba el 6,4% de la población mundial y este número se espera que aumente hasta llegar al menos a 439 millones, lo que constituye el 7,7%, de la misma, en 2030⁷.

En la siguiente tabla, tabla 1, se muestran los principales países en función de la prevalencia de DM.

10 primeros países, por número de habitantes entre 20 y 79 años, con DM				
2010			2030	
	País	No. de adultos con diabetes (millones)	País	No. de adultos con diabetes (millones)
1	India	50.8	India	87.0
2	China	43.2	China	62.6
3	Estados Unidos	26.8	Estados Unidos	36.0
4	Rusia	9.6	Pakistán	13.8
5	Brasil	7.6	Brasil	12.7
6	Alemania	7.5	Indonesia	12.0
7	Pakistán	7.1	México	11.9
8	Japón	7.1	Bangladés	10.4
9	Indonesia	7.0	Rusia	20.3
10	México	6.8	Egipto	8.6

Tabla 1. Prevalencia de DM. Tomada y modificada de Ramachandran y colaboradores⁴.

Hay importantes diferencias en la estimación de la prevalencia futura de la DM entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo.

La prevalencia en 2030 se espera que sea mayor en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados, 69% en los primeros frente a un 20% en los segundos, y afectará más a la población entre 40-60 años en edad laboral activa como queda reflejado en la figura 2.

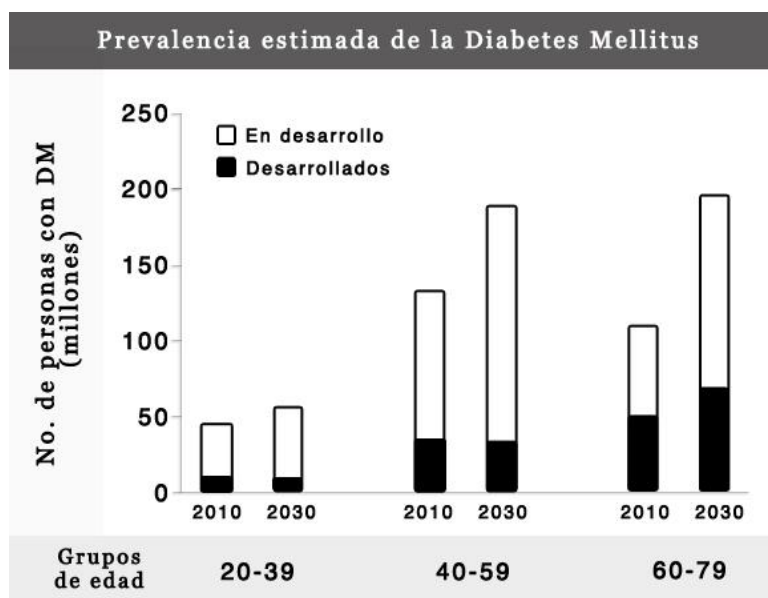


Figura 2. Prevalencia estimada de DM entre países desarrollados y en vías de desarrollo. Tomada y modificada de Shaw y colaboradores⁷.

EPIDEMIOLOGÍA SEGÚN LOS TIPOS DE DIABETES MELLITUS

DM Tipo 1: su incidencia tiene variaciones enormes entre países, como es el caso de Venezuela y China con una baja incidencia de 0.1 casos por mil habitantes/año, mientras que en Finlandia esta incidencia es de 40,9 casos por mil habitantes/año. Los países de Europa y Norteamérica tienen incidencias altas o intermedias. La DM tipo 1 debuta principalmente entre en nacimiento y los 14 años⁸

DM Tipo 2: su prevalencia está infraestimada debido a que no contamos con los casos de DM tipo 2 no diagnosticados. Es la forma predominante de DM, con una prevalencia al menos del 90% de los casos⁹ y esto se atribuye al cambio poblacional hacia un estilo de vida occidental más sedentario con dietas hipercalóricas y al aumento de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad.

Esto es así hasta el punto que se estima que la incidencia de DM tipo 2 en jóvenes va a ser mayor que la DM tipo 1 en determinados grupos étnicos¹⁰

La obesidad es un factor de riesgo destacado para el desarrollo de DM con lo que las tasas globales de aumento de la obesidad contribuirán a ésta pandemia. Hay estimados en la población adulta mundial una prevalencia de 1,46 billones de personas con sobrepeso y 495 millones de obesos. Entre 1980 y 2008 la media global del IMC ha aumentado entre 0,4 y 0,5 Kg/m² por década en hombres y mujeres.

Cabe destacar como ejemplo de la situación mundial que abordamos el de Asia. A consecuencia de su rápido crecimiento económico, los fenómenos de urbanización y el cambio en los nutrientes de su dieta, se ha convertido en un corto periodo de tiempo en el epicentro de la DM, contando con el 60% de la población diabética mundial¹¹.

En 1980 menos del 1% de la población adulta China estaba afectada de DM, in 2008 la prevalencia ascendió hasta cerca del 10% lo que supone que más de 92 millones de Chinos eran diabéticos y otros 148 millones eran prediabéticos. Comparándolos con la población occidental los asiáticos presentan la enfermedad en edades más jóvenes y con índices de masa corporal menores así como las mujeres asiáticas también tienen mayor riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional exponiendo de este modo a sus hijos a un mayor riesgo de presentar DM de forma más temprana.

El pronóstico global se agrava si tenemos en cuenta las estimaciones de personas con mayor riesgo de presentar la enfermedad. El número de personas en situación de prediabetes se prevé que aumente de 344 millones que se contaban en 2010 a 472 millones en 2030.

Atendiendo a la morbilidad la DM es la principal causa de ceguera en la población adulta de 20 a 74 años. Es responsable del 44% de la enfermedad renal terminal y del 66% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en USA.

Las cifras de mortalidad atribuidas a DM están infraestimada ¹² porque las personas diabéticas mueren frecuentemente por causas distintas de la propia diabetes y que son complicaciones de ésta, como la enfermedad cardiovascular y renal, y no por causas relacionadas exclusivamente con la DM como la cetoacidosis o la hipoglucemia¹³

La mortalidad global atribuida a la diabetes en el año 2000 fue de 2,9 millones de fallecimientos, que representa un 5,2% de todas las muertes¹⁴

En el grupo etario de 35-64 años el 6-27% de las muertes fueron atribuidas a DM.

En el 2004, en U.S.A., la patología cardíaca y el ICTUS aportaron a éstas muertes el 68% y el 16% respectivamente. En cambio en la población asiática la mayoría de muertes son atribuidas a fallo renal e ICTUS.

2.2. SITUACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS EN ESPAÑA

En el 2003 se presentaron los resultados del Estudio DECODE¹⁵ que incluyó 13 estudios de 9 países europeos, 3 de ellos españoles, concluyendo que la mayoría de las poblaciones europeas tienen una modera-baja prevalencia de DM siendo ésta inferior al 10% en personas menores de 60 años y de entre 10–20% en personas de 60 a 80 años.

En España durante décadas se han desarrollado numerosos estudios en busca de la determinación real de la prevalencia de la DM¹⁶.

Los datos que se han obtenido de éstos estudios provienen de investigaciones basadas en datos antiguos de registros médicos o de estimaciones extrapoladas del consumo de fármacos antidiabéticos; por lo que subestiman la prevalencia real al considerar sólo a las personas ya diagnosticadas de DM.

Estos estudios estiman que en 2007 la prevalencia de la DM en España era de un 10-15% con un aumento marcado de la incidencia de ésta en los últimos años.

La figura 3 muestra la evolución en el tiempo de la enfermedad en España.

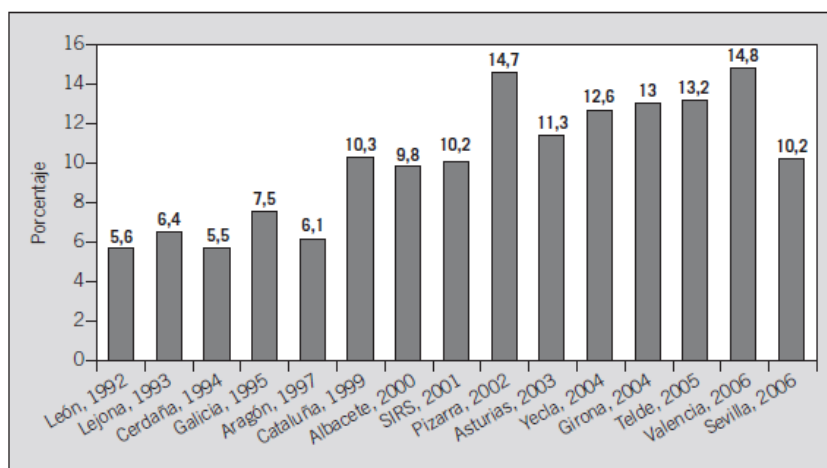


Figura 3. Evolución y prevalencia de la DM tipo 2 en la población adulta española. Tomada de Valdés y colaboradores¹⁶.

Este marcado aumento en su prevalencia se ha atribuido a diferentes causas como al cambios en los criterios diagnósticos de la enfermedad haciéndose éstos más estrictos¹⁷, al envejecimiento de la población al ser la edad un factor claramente relacionado con la presentación de DM, al descenso de la mortalidad de los pacientes diabéticos y al aumento de la incidencia de DM atribuido al cambio en el estilo de vida.

Con el objetivo de actualizar éstos datos acercándolos a una estimación más real de la prevalencia de la DM en España está en marcha el primer y más potente estudio nacional de epidemiología sobre DM y FRCV (factores de riesgo cardiovascular) asociados, como obesidad hipertensión arterial.

De este estudio, llamado Di@bet.es, disponemos actualmente de algunos datos preeliminares publicados a fecha de octubre del 2010¹⁸ que reflejan los resultados

que a continuación se exponen: el 30% de la población española presenta alguna alteración en el metabolismo hidrocarbonado.

La prevalencia de DM es de un 13.8% de la población, de la cual prácticamente la mitad, un 6,8%, desconocía ser diabética.

La prevalencia de glucemia basal alterada es de un 3,4%, la prevalencia de intolerancia a la glucosa es de 9,2% y la de la combinación de ambas de un 2,2%.

La prevalencia de diabetes y de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado aumenta significativamente con la edad y es mayor en hombres que en mujeres.

La obesidad afecta a 3 de cada 10 españoles.

Cabe destacar la presencia de una proporción importante de personas que asciende según los datos hasta el 6,8% de la población, que desconocían la presencia de la enfermedad.

En 2003 un 10% del total de ingresos por cualquier motivo fueron relacionados con DM siendo los diagnósticos al ingreso complicaciones cardiovasculares y diabetes gestacional.

En cuanto a la mortalidad está también infraestimada por las causas expuestas en el anterior apartado. Disponemos de datos de mortalidad atribuible a DM por Comunidades Autónomas entre 1975 y 1999 procedentes del Instituto Nacional de Estadística en los que la tendencia es descendente, destacando el descenso en el periodo 1985-1988, aunque en números absolutos las defunciones han aumentado debido al envejecimiento poblacional.

En la figura 4 se muestra la mortalidad en las diferentes Comunidades Autónomas, en función del sexo, entre los años 1975 y 1999.

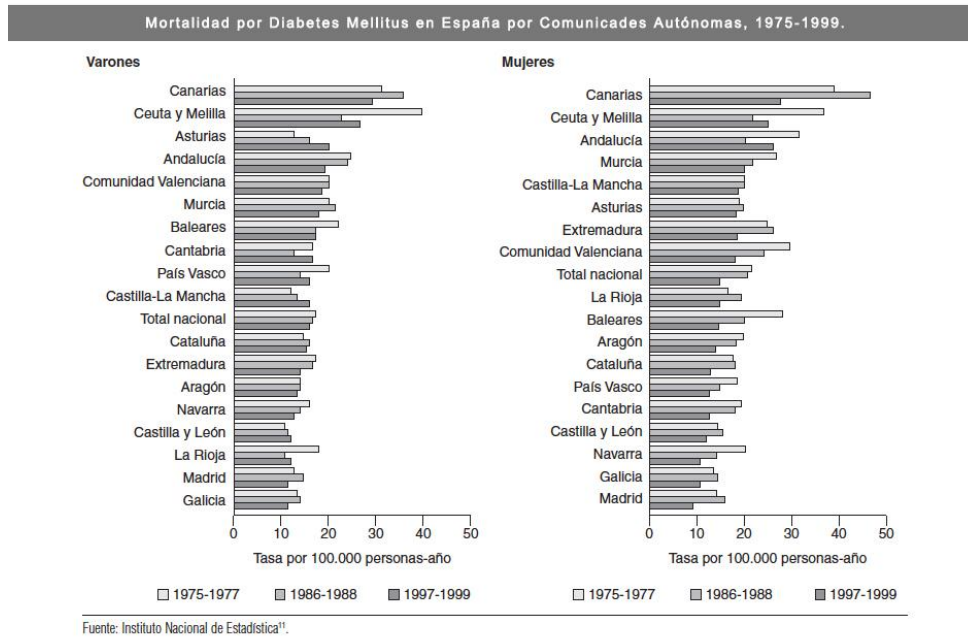


Figura 4. Mortalidad por DM en las diferentes comunidades autónomas.

Tomada de Ruiz-Ramos y colaboradores¹⁹.

3. ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

3.1. CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS

Como en todo fenómeno patológico, el desarrollo de la DM tipo 2 requiere una propensión genética, a la que se suma un entorno o epigenética predisponente por lo que si a individuos con una susceptibilidad genética para el desarrollo de la misma se le añade un exceso de catabolismo glucídico se produce el ambiente idóneo para su presentación.

3.1.1. FACTORES GENÉTICOS

La DM es una patología con un destacado componente hereditario, como apunta su alta concordancia en gemelos homocigóticos, así como su marcada agrupación familiar^{20,21}. Se ha sugerido que la combinación de una herencia recesiva de determinados patrones genéticos, junto con el mismo ambiente intrauterino y posteriormente el extrauterino serían los determinantes de la predisposición para padecer DM tipo 2²².

Se han descrito al menos 40 locus involucrados en la patogénesis de la DM tipo 2 la mayoría en relación con la disfunción de células beta pancreáticas y algunos con la alteración de la sensibilidad a la insulina, aunque en conjunto sólo explicarían un 10% de la herencia, por lo que hay muchas otras variantes genéticas menos frecuentes implicadas.^{20, 23,24}

De entre los locus relacionados con la disfunción de células beta destaca el TCF7L2, pero también se incluyen KCNJ11, WFS1, HNF1B, SLC30A8, CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A, CDKN2B, NOTCH2, CAMK1D, THADA, KCNQ1, MTNR1B, GCKR, GCK, PROX1, SLC2A2, G6PC2, GLIS3, ADRA2A y GIPR. Y de entre los segundos PPARG, IRS1, IGF1, FTO y KLF14. Por último, se ha descrito un locus relacionado con la obesidad: FTO²⁵.

3.1.2. EFECTOS EPIGENÉTICOS DE LA VIDA FETAL Y NEONATAL

Se ha podido relacionar, epidemiológica y experimentalmente, el retraso de crecimiento intrauterino y la diabetes en la madre con el desarrollo de DM tipo 2 en la descendencia y a edades más precoces²⁶. Se ha visto que esto ocurre tanto para la diabetes gestacional como de otros tipos atribuyéndose a un entorno intrauterino de hiperglucemia.

Se ha sugerido también que un déficit de vitamina B12 durante la gestación podría estar en relación con un aumento de la adiposidad infantil y la resistencia a la insulina²⁷, mientras que la lactancia materna sería un factor protector del desarrollo de DM precoz, entendida esta antes de los 21 años²⁸.

3.1.3. OTROS FACTORES AMBIENTALES

Hay una relación indiscutible entre la vida sedentaria, asociada a una alta ingesta calórica, y las epidemias actuales de obesidad y de DM tipo 2 con especial incidencia en las poblaciones urbanas²⁹. A nivel nutricional, se aprecia un desbalance con déficit de vitamina D y de vitamina B12 y un exceso, sin embargo, de las reservas de hierro³⁰.

Por otro lado, también se ha encontrado una relación entre la presencia de pesticidas y plaguicidas con la disfunción de células endocrinas y por tanto con el desarrollo de DM³¹.

Asimismo se ha sugerido que las alteraciones en la flora intestinal determinadas por el tipo de alimentación, tanto en la infancia como en la vida adulta, y por el consumo de antibióticos a lo largo de la vida pueden estar relacionadas con la presencia de DM³².

Por último, destacamos la asociación entre el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y la DM, pudiendo el primero estar entre los factores patogénicos de la misma³³.

3.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

3.2.1. HOMEOSTASIS NORMAL DE LA GLUCOSA Y RESPUESTA AL EXCESO DE CALORÍAS

El factor inicial que da lugar a la DM tipo 2 es el exceso de combustible que para el organismo supone la hiperalimentación y el sobrepeso.

Sin embargo, no todos los individuos con sobrepeso desarrollan DM o bien la desarrollan muy tarde en el tiempo.

Un organismo sano deriva el exceso de grasa hacia el tejido celular subcutáneo en vez de depositarlo en órganos tales como el corazón, el hígado, el músculo o las células beta pancreáticas debido al funcionamiento de los mecanismos fisiológicos de compensación.

Estos mecanismos que aseguran la correcta homeostasis son, principalmente, el buen funcionamiento de los islotes de células beta pancreáticas, el mantenimiento de concentraciones plasmáticas quasi-normales de nutrientes, la presencia de una mínima insulín-resistencia, el aumento relativo del tejido celular subcutáneo con respecto a la grasa visceral así como un incremento limitado en la grasa hepática. Sin embargo, en determinados individuos sobrealimentados o con exceso de peso fracasan estos mecanismos adaptativos produciéndose una incapacidad de las células beta pancreáticas para compensar el exceso de calorías, un aumento de la secreción de glucosa con disminución de la respuesta de las incretinas, una expansión anómala de la grasa subcutánea con inflamación del tejido adiposo así como un incremento de la producción endógena de glucosa desarrollándose resistencia periférica a la insulina²².

En la siguiente figura, figura 5, se representa de forma esquematizada la homeostasis de la glucosa, con sus mecanismos reguladores, tanto en ayuno como tras la ingesta.

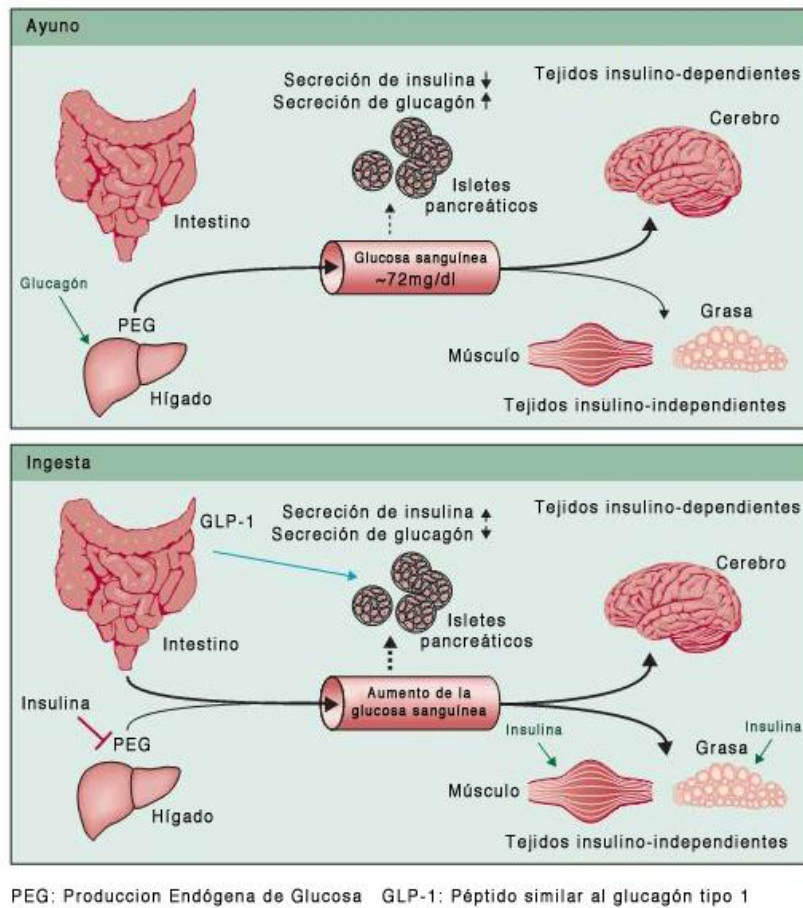


Figura 5. Homeostasis fisiológica de la glucosa. Tomada y modificada de Nolan y colaboradores²².

3.2.2. TEORÍAS GLUCOCÉNTRICA Y LIPOCÉNTRICA

Tradicionalmente, las explicaciones fisiopatológicas sobre la DM se ajustaban a lo conocido como la teoría clásica glucocéntrica, en la que el defecto metabólico primario es la alteración del metabolismo de la glucosa, y en la que coexisten la resistencia a la insulina, relacionada con la obesidad, y la pérdida de células beta pancreáticas³⁴.

A partir de las últimas décadas del siglo XX surge una nueva teoría fisiopatológica que complementa y explica a la anterior conocida como teoría lipocéntrica. Según este modelo, el defecto metabólico primario sería la lipotoxicidad por alteración del metabolismo lipídico, mientras que la hiperglucemia, la resistencia insulínica y la pérdida de células beta se deben al estrés metabólico causado por el depósito ectópico de ácidos grasos no oxidados entre diferentes tejidos tales como en los islotes pancreáticos, en los miocitos y en los hepatocitos³⁵.

En el actual contexto que vivimos en donde podemos hablar de la obesidad como una epidemia producida por la sobrecarga de calorías procedentes de la grasa de la dieta unida a una disminución significativa del gasto calórico por ejercicio, se ha evidenciado que individuos normoglucémicos con sobrepeso tienen niveles más elevados de insulina en plasma que individuos también normoglucémicos pero sin sobrepeso. La coexistencia de normoglucemia e hiperinsulinemia da lugar a la resistencia a la acción de la insulina sin necesidad de la existencia de un nexo directo entre obesidad y resistencia insulínica³⁶, si bien a resistencia a la insulina estaría provocada por el exceso de lípidos que se produce en sujetos obesos. Sin embargo, la obesidad se debe a un proceso claramente mediado por insulina como es la lipogénesis. Es de este modo una paradoja que encontremos resistencia a la insulina con respecto al metabolismo glucídico pero no al metabolismo lipídico. Esto se explica porque mientras que la insulina inhibe el sustrato 2 del receptor de insulina, IRS-2, a su vez estimula la producción de la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides 1c, SREBP-1c, que es un factor de transcripción

que estimula la lipogénesis estableciéndose una relación dicotómica que revela cómo el hígado continúa sintetizando ácidos grasos aunque esté suprimida la producción hepática de glucosa mediada por insulina^{35,36}.

Por tanto el esquema fisiopatológico quedaría del siguiente modo. El exceso de calorías da lugar a una hiperinsulinemia que provoca una expresión aumentada del factor de transcripción lipogénico SREBP-1c lo que se traduce en un aumento de la lipogénesis con incremento de adiposidad y depósito ectópico de lípidos. Esto produce una resistencia a la insulina con lipotoxicidad que afecta a las células beta pancreáticas provocando la hiperglucemia³⁵.

3.2.3. REDES NEUROHORMONALES DE CONTROL DEL PESO

El inicio de todo el proceso que desemboca en el desarrollo de la DM es el exceso de calorías. Por tanto partimos de una disfunción de la compleja red neurohormonal que controla el peso corporal y que da lugar a sobrepeso y obesidad. Esta disfunción puede ocurrir por trastornos en los mensajes que se reciben tanto desde el Sistema Nervioso Central a nivel cognitivo, visual, etc; como a nivel periférico con señales desde el tejido adiposo como la leptina en relación con el apetito y con la saciedad³⁷. Esta red está muy influida asimismo por el ciclo circadiano, lo cual explica la relación entre SAOS y DM2³⁴.

Los mecanismos que provocan el fracaso en la función de las células beta pancreáticas son múltiples y variados, tanto como las funciones que éstas realizan. A partir de unas células beta susceptibles a sufrir el daño se inicia un proceso patológico perpetuado por la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, que da lugar a una tasa acelerada de fracaso pancreático³⁸.

En sujetos con DM tipo 2 existe un exceso de secreción de glucagón durante el ayuno, que además no se suprime adecuadamente tras las comidas³⁹. Además, hay un disturbio en el efecto que producen las incretinas, probablemente en relación con un déficit en la producción del GLP-1 y con una reducción de la sensibilidad pancreática a este péptido⁴⁰. Es probable que estos defectos se asocien más al mantenimiento que a la patogénesis inicial de la DM.

En el tejido adiposo blanco de los sujetos diabéticos se aprecia, como ya hemos mencionado previamente, una distribución irregular con predominio de la grasa visceral con respecto al tejido celular subcutáneo. También observamos una serie de cambios a nivel celular tales como una disminución en la diferenciación de los adipocitos, una reducción de la secreción y expresión de la adiponectina, un trastorno en la supresión de la lipólisis mediada por insulina y un aumento de la secreción y de la expresión de citoquinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL1-beta. Del mismo modo se aprecia la presencia de inflamación tisular, con presencia de infiltrados de macrófagos⁴¹. Además, se observa que las personas con sobrepeso o con glucemia basal alterada poseen menor cantidad de tejido adiposo pardo que podría desempeñar un papel protector para el desarrollo de DM⁴².

El fenotipo de tejido adiposo parece estar influido principalmente por el entorno de los primeros años de vida, y en menor medida por la herencia genética.

La falta de ejercicio físico y por tanto, la inactividad del músculo esquelético contribuye indudablemente al exceso de calorías o combustible que se encuentra en los primeros estadios de la patogénesis de la DM. La resistencia a la insulina del tejido muscular podría no ser sino un mecanismo de defensa ante el exceso de nutrientes que llegan al músculo con el fin de prevenir la esteatosis y el estrés metabólico y derivando el exceso de grasa hacia almacenamientos más seguros como es el tejido adiposo. Al observar los efectos de los ácidos grasos en los distintos tejidos se aprecia que en el tejido muscular estos inhiben la absorción de glucosa mediada por insulina interfiriendo en la translocación del receptor de membrana GLUT-4³⁴.

En el hígado, sin embargo, el efecto de los ácidos grasos es inhibir la supresión que produce la insulina sobre la glucogenolisis y la gluconeogénesis⁴³ lo que produce un aumento de glucosa. Este incremento en la producción endógena de glucosa es una de las principales causas de la hiperglucemia basal en la DM tipo 2, mientras que la falta de inhibición tras la comida contribuye a la hiperglucemia postprandial. Además del efecto lipotóxico mencionado, el hígado responde así al aumento del aporte de sustratos para la gluconeogénesis procedente de los tejidos periféricos y a las concentraciones elevadas de glucagón. Sin embargo, parece que el hígado no contribuye tanto a la patogénesis inicial de la DM como a su mantenimiento una vez iniciado el proceso morboso.

4. DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS Y PREDIABETES

Diferentes Sociedades Internacionales^{1,44} han revisado y, tras ello, establecido los criterios diagnósticos de la DM y Prediabetes que hoy se aceptan y aplicamos en nuestra práctica clínica habitual.

Históricamente, durante años, el diagnóstico de DM se ha basado en la determinación de los niveles de glucosa medidos en plasma, bien en ayunas o bien tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa inducida tras una sobrecarga de glucosa oral. En 1997 el primer Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la DM⁴⁵ revisó los criterios diagnósticos empleando para identificar el umbral de glucemia plasmática diagnóstico de DM la asociación observada entre la aparición de retinopatía y los niveles de glucosa. Revisando los más importantes estudios epidemiológicos^{46,47} que revelaban los niveles de glucemia por debajo de los cuales había poca prevalencia de retinopatía, se establecieron los límites de corte para el diagnóstico de DM en la presencia de glucemia basal igual o mayor a 126mg/dl y confirmaron el valor diagnóstico de glucemia plasmática a las 2 h de la sobrecarga oral con 75g de glucosa en mayores o iguales a 200 mg/dl.

Tras ésta revisión del 1997 y en otra posterior en 2003⁴⁸ el Comité de Expertos reconoció a un grupo de individuos que presentaban niveles plasmáticos de glucosa demasiado altos para ser aceptados como normales pero sin llegar a alcanzar cifras diagnósticas de DM.

Este grupo fue definido como glucemia basal alterada cuando los niveles de glucosa en ayunas se encontraban entre 100 y 125 mg/dl o como intolerancia a la glucosa cuando a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa se encontraban entre 140-199mg/dl. Estos individuos son clasificados como prediabéticos con un riesgo aumentado de presentar DM.

La HbA1c no ha sido recomendada como criterio diagnóstico de DM y prediabetes hasta el año 2010. Hasta entonces había sido utilizada como marcador de control glucémico al reflejar los niveles plasmáticos de glucosa en los 2-3 meses previos a su determinación. El principal motivo para no ser recomendada como criterio diagnóstico era la falta de estandarización en su análisis. Tras exhaustiva revisión, un Comité Internacional de Expertos⁴⁹ recomendó el uso de valores de HbA1c mayores o iguales al 6,5% para diagnosticar la DM, recomendación aceptada por la principales sociedades^{1,45} así como valores entre 5,7 y 6,4% como diagnósticos de prediabetes. En el apartado dedicado a ésta determinación se expone más ampliamente el tema.

Además de lo anteriormente referido, tanto en el caso de pacientes con hiperglucemia grave como en aquellos que presentan síntomas hiperglucémicos clásicos graves o crisis de hiperglucemia, se puede seguir estableciendo el diagnóstico cuando se determina una glucemia plasmática al azar mayor o igual a 200mg/dl.

En el proceso del diagnóstico, cuando se obtenga un resultado positivo para DM se debe repetir el análisis para descartar un error de laboratorio.

En caso de disponer de los resultados de dos análisis diferentes, por ejemplo glucemia basal y HbA1C, para un mismo individuo, si ambos superan el umbral diagnóstico de DM, éste queda confirmado. En caso de que estos resultados sean discrepantes, se debe repetir el análisis cuyo resultado supera el punto de corte diagnóstico y el diagnóstico se determina sobre la base del análisis confirmado.

4.1. CRITERIOS PARA INVESTIGAR DIABETES MELLITUS EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS

Es común que la DM tipo 2 no se diagnostique antes de la aparición de las complicaciones con una importante proporción de infradiagnósticos.

Se debe considerar realizar pruebas para detectar DM tipo 2 y evaluar el riesgo de DM futura en adultos asintomáticos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad y que presentan uno o más factores de riesgo adicionales para DM.

En personas sin estos factores de riesgo éstas pruebas deben iniciarse a los 45 años con un grado de recomendación B. Si los resultados son normales las pruebas deben repetirse al menos cada tres años.

4.2. DIABETES MELLITUS NO DIAGNOSTICADA

Hemos revisado previamente las alarmantes cifras que indican que la DM, además de ser cada vez más prevalente, es una enfermedad infradiagnosticada con todas las consecuencias que esto conlleva.

El periodo preclínico que transcurre desde su inicio a su diagnóstico es crucial pues en él se desarrollan las complicaciones microvasculares mientras no son tratadas ni estas ni la hiperglucemia. En el momento del diagnóstico en una alta proporción de casos ya está presente la retinopatía.

Son diferentes los estudios diseñados con objeto de conocer el tiempo que transcurre entre el comienzo de la DM y su diagnóstico. Maureen I. y colaboradores⁵⁰ investigan el periodo que transcurre entre el inicio de la DM y su diagnóstico clínico en 2 poblaciones, una de Australia y otra de EEUU, con DM tipo 2 mediante la medición de la presencia de retinopatía acorde con la duración de la enfermedad. Describen que la estimación de la prevalencia de retinopatía en el momento del diagnóstico de la DM en el grupo de EEUU en torno a un 20% y en Australia en torno a un 10% y calculan que ésta comienza de 4 a 7 años antes del diagnóstico clínico.

5. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La DM representa un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos⁵¹ que se desarrollan cuando la secreción de insulina es insuficiente para mantener los niveles normales de glucosa en plasma.

En la siguiente figura se muestran las alteraciones en la homeostasis de la glucosa en sus diferentes estadios, partiendo de la normalidad, así como las alteraciones propias de cada uno de estos.

A continuación pasamos a desarrollarla.

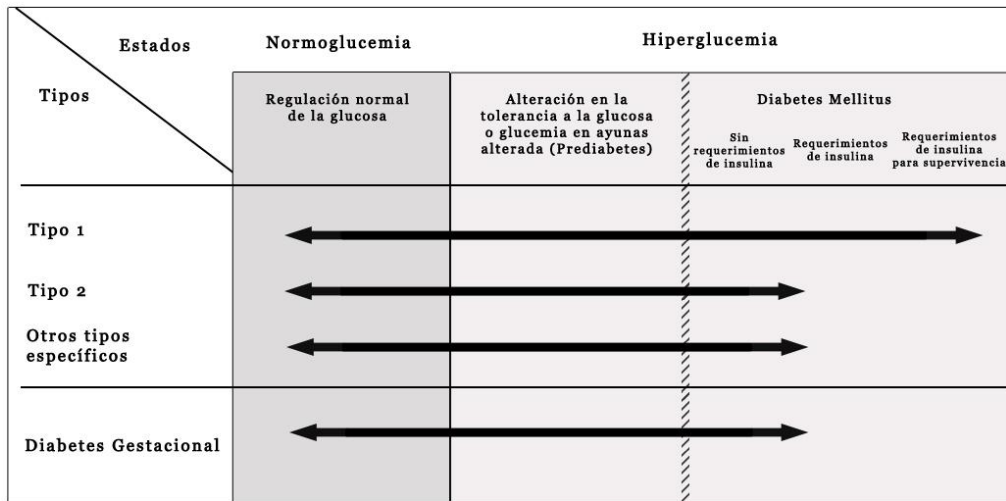


Figura 6. Trastornos de la glucemia, tipos etiológicos y etapas. Tomada y modificada de American Diabetes Association (ADA)¹.

5.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1

Se caracteriza por una deficiencia total de insulina secundaria a la destrucción de las células beta pancreáticas. La velocidad de destrucción de las células beta tiene mucha variabilidad entre individuos. Según su etiopatogenia podemos clasificarla en 2 grupos:

5.1.1. DIABETES MELLITUS TIPO 1 MEDIADA POR RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Representa entre el 5-10%. Se confirma por la presencia de marcadores de destrucción inmunológica de las células beta tales como autoanticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos (anti tirosina fosfatasa IA-2 y IA 2beta), autoanticuerpos contra la insulina y autoanticuerpos contra el enzima glutamato decarboxilasa (antiGAD). Estos anticuerpos están presentes en el 85-90% de las personas cuando es detectada la hiperglucemia. Del mismo modo la DM tipo 1 tiene importantes asociaciones con determinados antígenos del sistema de histocompatibilidad.

La enfermedad debuta en algunos individuos con una situación de cetoacidosis como primera manifestación o bien con glucemias basales discretamente elevadas, mantenidas en el tiempo hasta que presentan una hiperglucemia grave y/o cetoacidosis desencadenada por un cuadro infeccioso o el estrés. La presentación de ésta forma inmunomediada suele ser en la infancia y adolescencia.

5.1.2. DIABETES MELLITUS TIPO 1 IDIOPÁTICA

Se presenta en pacientes con insulinopenia y tendencia a episodios de cetoacidosis sin que se evidencien alteraciones en la inmunidad. Sólo una minoría de diabéticos tipo 1 se incluye en este grupo.

La documentación de niveles de insulina y péptido C descendidos y la presencia o ausencia de marcadores de inmunidad junto con la historia familiar, además de la forma de presentación clínica, son datos útiles para establecer el diagnóstico correcto, para determinar el tratamiento y ayudar a distinguir entre tipo 1 y tipo 2 en las primeras décadas de la vida.

Todos los pacientes con DM tipo 1 tienen en común el requerimiento de aporte de insulina exógena para su supervivencia.

5.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

Es la forma más común de DM, representando más del 90% de todos los casos.

Se da típicamente en pacientes mayores de 30 años con sobrepeso u obesidad y/o con historia familiar sin que estén presentes los autoanticuerpos característicos de la tipo 1. La mayoría de personas con DM tipo 2 tienen resistencia a la insulina, con un patrón lipídico de elevación de triglicéridos (TG) y descenso de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c).

El espectro de la DM tipo 2 va desde formas donde predominan la resistencia a la insulina con una deficiencia relativa de esta a formas en las que lo que predomina es un defecto en la secreción de insulina, además de resistencia a la misma. El riesgo de DM tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo. Hay una fuerte asociación con la obesidad, la mayoría de diabéticos tipo 2 son obesos causando la obesidad por sí misma resistencia a la insulina. En los pacientes en los que no hay obesidad por criterios de masa corporal se observa un aumento de la distribución de la grasa de predominio abdominal. Tiene una fuerte predisposición genética, mayor incluso que en la tipo 1, sin embargo los factores genéticos son complejos y no están definidos. Es muy habitual que este tipo de DM permanezca sin diagnosticar durante mucho tiempo dado que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y sin ser suficientemente grave para que el paciente note los clásicos síntomas de la enfermedad. Los diabéticos tipo 2 tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones tanto a nivel micro como macrovascular. Para su tratamiento es fundamental el cambio en el estilo de vida, ya que la resistencia a la insulina puede mejorar con la pérdida de peso, además del tratamiento farmacológico.

5.3. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Se diagnóstica en el estudio que se hace a todas las gestantes en la semana 24-28 con la prueba de la sobrecarga oral con 75g de glucosa. Se estima su prevalencia en aproximadamente el 7% de todos los embarazos.

5.4. OTROS TIPOS MENOS PREVALENTES DE DIABETES MELLITUS

5.4.1. DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

Estas formas se caracterizan por la presencia de hiperglucemia en edades tempranas, generalmente antes de los 25 años. Está afectada la secreción de insulina sin verse alterada su acción. Se heredan con patrón autosómico dominante. Se han identificado anomalías en 6 locus de diferentes cromosomas.

5.4.2. DEFECTOS GENÉTICOS EN LA ACCIÓN DE LA INSULINA

Las alteraciones en el metabolismo asociadas a mutaciones del receptor de insulina pueden repercutir en la aparición de hiperinsulinemia e hiperglucemia, desde cifras discretamente elevadas a DM grave. Algunas personas con éstas mutaciones presentan acantosis nigricans.

5.4.3. ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

Algunos procesos que afectan al páncreas pueden ser causa de DM, tales como pancreatitis, traumatismos, infecciones, pancreatectomía y carcinoma pancreático.

El mecanismo de producción es la pérdida de masa celular beta.

En otros procesos como la fibrosis quística y la hemocromatosis se pueden dañar las células beta y producirse alteraciones en la secreción de insulina.

5.4.4. OTRAS ENDOCRINOPATÍAS

Diferentes hormonas antagonizan la acción de la insulina. El exceso de estas hormonas presente en diferentes enfermedades endocrinas pueden causar DM.

5.4.5. DIABETES MELLITUS INDUCIDA POR FÁRMACOS

Son muchos los fármacos que pueden interferir en la secreción de insulina. Pueden producir DM tanto por sí mismos como precipitándola en individuos con insulín resistencia.

5.4.6. INFECCIONES

Determinadas infecciones víricas, como la rubeola congénita y el citomegalovirus, se asocian con destrucción de las células pancreáticas.

5.4.7. MISCELÁNEA

Síndromes genéticos asociados con DM y formas raras de DM inmunomediada.

6. HEMOGLOBINA GLICADA

6.1. GENERALIDADES

6.1.1. DEFINICIÓN Y PROCESO DE GLICACIÓN

De acuerdo con la definición de la Federación internacional de Química Clínica y Laboratorio de Medicina (IFCC)⁵² el término hemoglobina glicada o glicohemoglobina (HbA1c), más conocida con la sigla HbA1c, es un término genérico que hace alusión a un grupo de sustancias que se forman a partir de una cascada de reacciones químicas entre la hemoglobina A y algunos azúcares presentes en el torrente sanguíneo.

Dicha federación estableció y unificó el método de referencia aprobado para la medición de la HbA1c en sangre.

Para una mejor comprensión del proceso de glicación es importante aclarar previamente algunos aspectos fundamentales del eritrocito y la hemoglobina, contenida en el, y la relación de éstos con los azúcares del torrente sanguíneo que entran en contacto con ellos.

La vida media del eritrocito en la circulación es de 120 días siendo su principal componente la hemoglobina.

Mediante electroforesis⁵³ sabemos que la hemoglobina humana está formada por 2 dímeros de globina que en el adulto corresponden a la hemoglobina A ($\alpha\beta\beta$) que representa más del 97% de la hemoglobina total. El resto es hemoglobina A2 ($\alpha\alpha\delta\delta$) que representa menos de un 3% y hemoglobina fetal ($\alpha\alpha\gamma\gamma$) que en el adulto es menor a un 1%.

El contacto permanente del eritrocito con otras sustancias en el torrente sanguíneo, en particular con azúcares como la glucosa, hace que éste las incorpore a su estructura molecular proporcionalmente con la concentración de estas sustancias en sangre y, esto ocurrirá, a lo largo del tiempo de vida del eritrocito.

A continuación la figura 6 ilustra el proceso de reacción entre la cadena β de la hemoglobina y la glucosa. Cuando las moléculas de glucosa se ponen en contacto con el grupo amino libre en la cadena β de la hemoglobina (A), se produce una unión entre el aminoácido valina de la hemoglobina y la molécula de glucosa. (B) En la primera reacción reversible se forma una aldimina. Esta unión provoca un reajuste Amadori (C), por el cual se genera de forma irreversible una cetoamina (D), que permanecerá unida durante toda la vida del eritrocito.

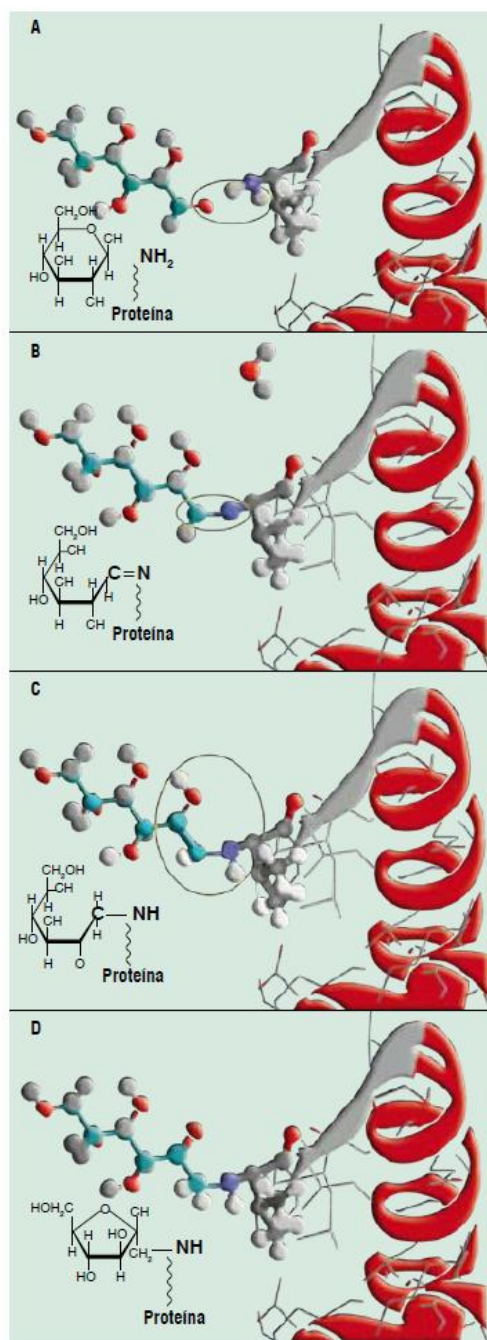


Figura 7. Glicación de la hemoglobina. Tomada y modificada de Campuzano-Maya².

A través de las diferentes reacciones de glicación parte de la HbA se convierte en HbA1, fruto de la glicación no enzimática, y en HbA0 que se corresponde a la fracción no glicada. En función del azúcar que incorpore la HbA1c dará lugar a sus diferentes formas HbA1a, HbA1b y HbA1c. Éstas formas son conocidas como hemoglobinas rápidas siendo la HbA1c la más abundante representando aproximadamente el 80% de la A1.

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación de la hemoglobina es un proceso no-enzimático por lo que sucede lentamente y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte.

Por la fisiopatología del proceso de glicación explicada anteriormente se estima que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los 3 ó 4 meses previos a la toma de la muestra, lo que equivale a la vida media del eritrocito.

6.1.2. BREVE RESEÑA HISTÓRICA

El fenómeno de glicación fue descubierto en 1912 por el químico francés Maillard mientras estudiaba la pérdida de lisina en los alimentos conservados cuando son ricos en proteínas y glúcidos pero su historia en la Medicina empieza en 1955 cuando Kunkel y Wallenius tras la separación, mediante electroforesis, de varias fracciones menores de la hemoglobina humana, confirmaron la presencia de cinco picos menores de HbA1c. Continuando su estudio, Huisman y Dozy encontraron que una de ellas, la fracción HbA1c, estaba aumentada en 4 pacientes diabéticos.

En 1971 Trivelli y colaboradores⁵⁴ sugirieron por vez primera la relación entre las hemoglobinas rápidas (HbA1c) y el promedio de la concentración de la glucosa plasmática al describir como éstas estaban aumentadas en los pacientes diabéticos.

En 1976, Fitzgibbons J. et al⁵⁵, mostraron que la concentración de HbA1c se incrementa a medida que el eritrocito envejece, tanto en personas diabéticas como en sanas y Bunn H. et al, en el mismo año, informaron que la HbA1c se forma progresivamente durante los 120 días de vida media del eritrocito atribuido ésta lentitud a un proceso no enzimático y vieron que la hemólisis, que acorta la vida media del eritrocito, hace que disminuyan notablemente los niveles de HbA1c.

A finales de la década ya estaba disponible la medición de los niveles de HbA1c como prueba de laboratorio para uso clínico específicamente para control metabólico de la diabetes, en medio de un grupo de protocolos que la medían con una variabilidad de hasta un 15%. En la década de los 90 la prueba empezó a tener protagonismo en el manejo de la DM a partir de dos grandes estudios; el Diabetes Control and Complications Trial en pacientes con diabetes tipo 1⁵⁶ y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en pacientes con diabetes tipo 2⁵⁷ y la vorágine de artículos alrededor de ellos.

6.1.3. PROCESO DE ESTANDARIZACIÓN PARA LA MEDICIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLICADA

En sus inicios la variabilidad en la medición de la HbA1c entre los diferentes laboratorios clínicos era inaceptable.

Se podían tener resultados tan dispares⁵⁸ para la misma muestra de sangre como del 4% al 8,1%, lo que podría ubicar a un mismo individuo en un nivel de normo glucemia o compatible con glucemias basales anormalmente elevadas. Ante la necesidad de tener una prueba lo suficientemente fiable, la IFCC estableció un grupo de trabajo con el objetivo de estandarizar la medición de la HbA1c a nivel internacional aprobando un método de referencia que sería la base para la estandarización de los ensayos internacionales.

Entre 2001 y 2006 se confirmó la capacidad del sistema para garantizar la estabilidad y continuidad del método de referencia internacional para la medición de la HbA1c y por fin en 2007 se publicó la Declaración de Consenso entre las principales asociaciones internacionales (ADA, EASD, IFCC y la Federación Internacional de Diabetes–IDF-) en el que se establece que los resultados de la HbA1c deben ser expresados en todo el mundo en unidades IFCC (mmol/mol) y unidades derivadas del NGSP (%) utilizando la ecuación maestra IFCC-NGSP. Finalmente la ADA, gracias a la estandarización y la madurez de la prueba alcanzada en la última década, como lo verificó el Comité Internacional de Expertos en la revisión del año 2010 de los Estándares de Cuidado Médico en Diabetes, incorporó la HbA1c como criterio de diagnóstico de DM.

A partir de un estudio realizado por Nathan D.M. et al⁵⁹ en 10 centros internacionales de Estados Unidos, Europa, África y Asia con el objeto de definir la relación matemática entre la HbA1c y los niveles promedio de glucosa concluyeron que los niveles de HbA1c pueden expresarse como niveles promedio de glucosa en la mayoría de pacientes con DM tipo 1 y tipo 2.

De aquí surge el concepto de glucemia media estimada para referirse a los resultados de la HbA1c convertida a un nivel promedio de glucosa en la sangre en unidades de medida de mg/dl, siendo estas unidades más familiares y claras para los pacientes. El citado trabajo dio origen a la fórmula que posteriormente avalaron las ADA, la EASD y la IFCC y sus resultados se exponen en la siguiente tabla.

% de HbA1c	Glucemia media estimada (mg/dL)
5	97 (76–120)*
6	126 (100–152)
7	154 (123–185)
8	183 (147–217)
9	212 (170–249)
10	240 (193–282)
11	269 (217–314)
12	298 (240–347)

Tabla 2. Correlación entre la hemoglobina glicada y la glucemia media estimada.

Tomada y modificada de Nathan D.M. y colaboradores⁶⁰.

6.2. HEMOGLOBINA GLICADA COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO

Desde que se descubrió la HbA1c ha sido el indicador más fiel para monitorizar a los pacientes diabéticos y gracias a la estandarización alcanzada en la prueba en los últimos años, como se ha desarrollado previamente, se ha podido incluir como criterio diagnóstico.

Son muchos los estudios diseñados en esta línea. Bennet y colaboradores⁶⁰ en el año 2007, año en que se estandariza su medición, realizan una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la validez de la HbA1c como herramienta de screening para el diagnóstico de DM concluyendo que ésta puede ser igual de efectiva para el screening que los niveles de glucosa plasmática y recomendando para dicho fin los valores de HbA1c mayores a 6,1% enfatizando en la necesidad de establecer puntos de corte específicos para la HbA1c en los diferentes grupos étnicos, edades, géneros y prevalencias de DM.

Al año siguiente, en 2008, Saudek y colaboradores⁶¹, sugieren el uso de diferentes puntos de corte de HbA1c para ser usados en la búsqueda de la DM indicando que niveles de HbA1c mayores a 6,0% pueden ser usados para screening de personas con alto riesgo de desarrollo de DM , entre 6,5 y 6,9% confirmados con un test glucémico para el diagnóstico de la misma y niveles mayores de 7,0% diagnósticos de DM.

A partir del reconocimiento por parte del Comité Internacional de Expertos en 2009 de la HbA1c como prueba apta para el diagnóstico de DM y su inclusión en la revisión de los Estándares de Cuidado Médico en Diabetes en el año 2010 como criterio de diagnóstico de DM en individuos asintomáticos o con sospecha clínica o epidemiológica.

Se han definido los siguientes puntos de corte para la HbA1c, con sus respectivos significados:

- Rango no diabético cuando los niveles de HbA1c son menor o igual a 5,6%; en la práctica se descarta el diagnóstico de diabetes;
- Rango prediabético (riesgo aumentado de diabetes o prediabetes) cuando los niveles de HbA1c se hayan entre 5,7% y 6,4%;
- Rango diabético cuando los niveles de HbA1c son mayores o iguales a 6,5%, siendo compatibles con el diagnóstico de DM.

Se estableció como valor diagnóstico para la DM el punto de corte de HbA1c de 6,5% en base a los resultados del estudio DETECT-2⁶² diseñado para la detección precoz de la DM tipo 2 ya la intolerancia a la glucosa el cual se basa en la aparición de retinopatía moderada la cual era casi inexistente en los sujetos con un nivel de HbA1c inferior al 6,5% y aumenta progresivamente por encima de éste. Finalmente fue en el 2010 cuando se acepta como criterio diagnóstico de DM los valores mayores o iguales 6,5% siempre que se midan con una técnica estandarizada.

Para que la HbA1c pueda ser usada como criterio diagnóstico hay que tener en cuenta algunos aspectos⁶³ como los expuestos a continuación.

Para que la prueba pueda ser utilizada como criterio de diagnóstico, se debe realizar en un laboratorio clínico que utilice instrumentos y reactivos certificados por el NGSP y estandarizado de acuerdo con las especificaciones del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)

La HbA1c se debe realizar en el laboratorio clínico convencional no siendo aceptada la tecnología conocida como “point-of-care instruments”⁶⁴ como la que se usa en el monitoreo de la glucosa en casa, debido a que estos instrumentos y reactivos aún no tienen suficiente desempeño analítico.

La incorporación de la HbA1c como criterio de diagnóstico de la diabetes no excluye el uso de los criterios convencionales basados en la glucemia⁶⁵, como la glucemia en ayunas, la glucemia poscarga de glucosa oral y la glucemia en cualquier momento en individuos con síntomas de diabetes, particularmente aplicables en donde no se dispone de tecnología para la HbA1c o bien las mediciones que se tienen no son fiables desde el punto de vista analítico.

La HbA1c puede ser utilizada como criterio de diagnóstico tanto de DM tipo 1⁶⁶ como de la diabetes tipo 2. La HbA1c no se acepta como prueba de diagnóstico de la diabetes gestacional en donde la ADA recomienda mantener las pruebas convencionales.

Para confirmar un resultado positivo, particularmente por la trascendencia del diagnóstico y las implicaciones que éste tiene tanto en el paciente como en su entorno, la prueba debe ser repetida en un día diferente.

Con la incorporación de la HbA1c como criterio diagnóstico en el 2010 se espera que el diagnóstico de DM aumente en un futuro tanto en el número de casos como en el número de diagnósticos precoces ante la necesidad de programas masivos de diagnóstico de la enfermedad oculta, sobre todo en población de alto riesgo, en particular en todos aquellos individuos con sobrepeso y obesidad como una manera más eficiente de abordar la epidemia de la DM.

6.3. CONSIDERACIONES DE SU USO COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO

Después de todo el clímax de expectativas volcado sobre el diagnóstico de DM mediante la medición de la HbA1c llegaron las consideraciones y comparaciones encontrándonos actualmente en un punto de incertidumbre en cuanto a diferentes aspectos de su aplicabilidad, punto en el que aportamos los resultados de nuestro trabajo con objeto de esclarecer ésta. Estas consideraciones al respecto de su uso como criterio diagnóstico son las que se exponen a continuación en una breve incursión al mundo de la HbA1c y su relación con la DM.

Para analizar los pros y contras del uso de la HbA1c como prueba diagnóstica de DM, es conveniente tener en cuenta qué factores pueden influir en su medición alterando la misma tanto a la alza como a la baja.

Tras revisar la literatura y ante el aluvión de trabajos en este sentido y con el fin de sistematizar sintetizando la información de la que disponemos vamos a seguir para su exposición el esquema seguido por Bonora E. y Toumilehto J. en una revisión publicada en marzo del 2011⁶⁷. En ella, cada uno de los autores muestra postura a favor y en contra de la HbA1c como principal herramienta para el diagnóstico de DM, concluyendo que un enfoque diagnóstico doble en el que tanto lo glucosa en sangre como la HbA1c coexistan como herramienta de diagnóstico puede ser lo correcto en el momento actual de conocimiento científico en torno a la HbA1c como criterio diagnóstico de DM.

Ambos autores coinciden en que la investigación y el debate sobre los pros y contras del uso de la HbA1c como herramienta diagnóstica debe de continuar hasta que se alcance el consenso basado en la evidencia.

6.3.1. CONSIDERACIONES A FAVOR

La HbA1c refleja mejor la hiperglucemia crónica que los test basados en la glucemia plasmática ya que está ampliamente demostrado que la medida de un fenómeno biológico durante un largo periodo de tiempo ofrece una información más robusta como indicador de la glucemia que un parámetro determinado en un único momento.

Además su medición es un reflejo más fiel de las glucemias presentadas a lo largo de todo el día incluyendo las postprandiales que son de gran importancia como indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular por lo que gracias a esto la HbA1c junto con la glucemia a las 2h de la SOG son mejores indicadores de las complicaciones crónicas de la DM que la GBA.

Otro hecho a su favor es que no es necesario el ayuno para su medición, por lo que facilita la extracción, y que sus niveles no están influenciados por las variaciones diurnas ni alteraciones agudas como el estrés, la dieta o el ejercicio. El estrés agudo, como el que acompaña a la hospitalización, puede aumentar la producción endógena de glucosa e interferir en su utilización favoreciendo la aparición de glucemias plasmáticas elevadas.

Por otra parte el ejercicio realizado en las horas previas a la extracción puede disminuir los niveles de GPA (glucosa plasmática en ayunas). En cuanto a la dieta a la hora de medir la GPA no se asegura la ingesta de menos de 200 g de hidratos de carbono el día antes de la prueba ni las 8h de ayuno previas a la extracción para que no se altere la medición. Además hay una larga lista de medicamentos, que sabemos que influyen en el metabolismo de la glucosa, tanto acelerándolo como retardándolo, a través de sus efectos pancreáticos, hepáticos y periféricos.

Otro punto es que la HbA1c tiene una mayor estabilidad preanalítica que la glucosa en plasma. Algunos tubos donde se recolecta la sangre no tienen sustancias que inhiban la glucólisis o ésta inhibición no es técnicamente adecuada lo que puede alterar la medición. A menudo las muestras de sangre no se procesan hasta horas después de la extracción lo que hace que la concentración de glucosa disminuya entre un 5-7% por hora o más si está a temperatura ambiente por lo que las concentraciones de glucosa medida en dicho plasma pueden dar falsos negativos en cuanto al diagnóstico de DM.

En cuanto a la variabilidad biológica para la HbA1c⁶⁸ esta es menor que para la medición de la glucemia a las 2 horas de la SOG así como para la medición de los niveles de glucemia basales en ayunas siendo ésta de 3,6% (3,2-4% con IC 95%) para la HbA1c, de un 16,7% (15-13,8% con IC 95%) para la SOG y para la medición de GPA de 5,7% (5,3-6,1% con IC 95%) sugiriendo sus autores que una segunda medida puede ser más fiable para emitir el diagnóstico de DM.

El hallazgo confirma que dos determinaciones de la glucosa plasmática en ayunas para el diagnóstico de DM puede proporcionar información poco fiable mientras que la HbA1c, aunque sea en una única medición, ofrece una información clínica más sólida.

Hay que tener en cuenta la susceptibilidad individual a la glicación lo que hace posible encontrar diferencias entre los valores de HbA1c medidos y los esperados cuando examinamos el perfil glucémico del paciente. En este sentido McCarter R. J. et al⁶⁹ investigaron en la población diabéticos tipo 1 del estudio DCCT la variabilidad biológica interindividual en los niveles de HbA1c calculando en índice de glicación y encontrando diferencias entre éste y las glucemias medidas. Comprobaron así que aquellos con un mayor índice de glicación tenían un mayor riesgo de desarrollar retinopatía y nefropatía con independencia de los perfiles glucémicos.

Esto lleva a que la HbA1c puede, además de ofrecer información sobre la hiperglucemia crónica, ser una medida de la susceptibilidad a la glicación de las proteínas y a las complicaciones cuya patogenia este en relación con el mecanismo de glicación.

A lo anterior mencionado añadimos las ventajas de usar para el diagnóstico el mismo marcador que se usa para la monitorización de la DM ya que, en una misma toma y análisis sanguíneo obtienes datos diagnósticos, tanto de prediabetes como de DM, y como pronósticos.

6.3.2. CONSIDERACIONES EN CONTRA

La DM se define clínicamente por niveles elevados de glucosa en sangre y no por la glicación de las proteínas. Se sabe que la HbA1c se relaciona con un incremento de glucosa en sangre pero hay pocos datos acerca del tiempo entre el incremento de la glucosa y la glicación de la HbA1c lo que puede retrasar el diagnóstico basado en dichos niveles. Además la HbA1c tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de DM por lo podría cambiar la epidemiología de la DM. Diferentes estudios en la línea de analizar ésta limitación se desarrollan en el apartado de la discusión teniendo en cuenta nuestros resultados.

Al medir la HbA1c, la GPA y la SOG diferentes procesos fisiológicos si usamos sólo la HbA1c existe el riesgo de emitir sobrediagnósticos, es decir falsos positivos, en personas de edad avanzada, en diferentes etnias que presentan diferencias en la afinidad de la hemoglobina para su glicación, y es individuos con anemia por déficit de hierro, entre otros. Analizamos las aportaciones de diferentes estudios sobre la influencia de éstos factores en la HbA1c resaltando la recomendación común final en ellos sobre la necesidad de realizar más investigaciones al respecto. En cuanto a la influencia de la edad en los niveles de HbA1c describen Pani L. et al⁷⁰ que estos pueden modificarse con la edad al analizar el efecto de la misma en una cohorte de individuos sin diabetes del estudio Framingham Offspring Study (FOS) y del estudio (NHANES) con datos recogidos entre 2001-2004.

Demuestran que hay asociación positiva entre los niveles de HbA1c y la edad en población con valores normales de glucemia. Realizan una revisión de resultados de estudios previos diseñados para ver la influencia de la edad en dichos niveles y en ellos esta descrito también este incremento de la HbA1c con la edad si bien es verdad que con menor potencia estadística concluyendo en la necesidad de realizar más estudios para determinar si esta asociación entre la edad y los niveles de HbA1c en sujetos sin DM tiene relevancia clínica como para recomendar su consideración en las Guías.

En cuanto a la influencia de las diferentes razas o etnias Christensen DL⁷¹ et al analizaron 6 estudios realizados entre 1999 y 2009 en Dinamarca, Reino Unido, Australia, Groenlandia, Kenia y la India comparando en diagnóstico mediante HbA1c y SOG y viendo que la prevalencia de DM es menor usando el criterio diagnóstico basado en HbA1c, en 4 de los 6 estudios analizados. Concluyen así que el cambio al nuevo criterio diagnóstico tendrá diferentes consecuencias para la prevalencia de la enfermedad entre los grupos étnicos y poblacionales aunque este hallazgo puede estar sesgado por la diferente metodología de cada estudio y consideran que el cambio al diagnóstico de DM mediante la HbA1c puede tener un impacto diferente en las distintas razas y etnias

Otras situaciones como la anemia ferropénica o la hemolítica y la presentación de variantes de hemoglobina, las cuales son muy prevalentes en determinados países también pueden influir.

Estas y otras condiciones fisiológicas que aumentan el recambio de hematíes (hemorragias, deportistas...) pueden influir reduciendo la capacidad diagnóstica de este test. Coban E. et al⁷² vieron el efecto de la anemia ferropénica sobre los niveles de HbA1c en pacientes no diabéticos excluyendo a aquellos con intolerancia a la glucosa o DM, hemoglobinopatías, anemia hemolítica, ingesta crónica de alcohol y la insuficiencia renal crónica y compararon los niveles de HbA1c antes y tras 3 meses de suplementación con hierro oral viendo que en pacientes con anemia ferropénica los niveles de HbA1c se redujeron después del tratamiento.

Además puede ocurrir un diagnóstico erróneo mediante el criterio de la HbA1c en personas con importante ingesta de alcohol⁷³, en embarazadas⁷⁴ en las que se ha descrito que la HbA1c disminuye aproximadamente un 0,5% para todos los niveles de glucosa plasmática al final del embarazo y en paciente con fallo renal donde hay un incremento de la hemoglobina carbamilada⁷⁵, factor que influye en la precisión de la medición de la HbA1c. Los tests glucémicos son mejores predictores de la enfermedad cardiovascular que la HbA1c atendiendo a que el daño de órganos diana se produce por glucotoxicidad siendo válido cualquier indicador de hiperglucemia como predictor de complicaciones.

En general, como ya hemos mencionado, la glucemia en ayunas es peor predictor que la HbA1c y la SOG. De Vegt F et al⁷⁶ describen que la SOG y, en menor medida, la HbA1c son indicadores del riesgo y de mortalidad cardiovascular en una población general de individuos si DM conocida.

La glucosa en ayunas es posiblemente menos eficiente para identificar las alteraciones tempranas en el metabolismo de la glucosa. Las glucemias postprandiales suelen ser las primeras en alterarse siendo estas el mejor predictor de riesgo cardiovascular lo que hace que la glucemia en ayunas no sea el mejor indicador de las complicaciones a largo plazo.

Como otra limitación en determinados países podemos nombrar el mayor costo económico para la prueba de determinación de la HbA1c y su posible no disponibilidad.

En las siguientes tablas resumen, tablas 3, 4 y 5, recogemos las ventajas e inconvenientes de los distintos tests diagnósticos para la DM tomadas de Sacks et al⁷⁷ y modificadas.

Ventajas y desventajas de hemoglobina glicada en el diagnóstico.

Ventajas	Desventajas
<ol style="list-style-type: none"> 1. No precisa ayunas pudiendo tomarse la muestra en cualquier momento 2. Muestra estable con poca variabilidad biológica 3. No se altera por factores agudos 4. Refleja la homeostasis glucémica global a largo plazo 5. Métodos de medida estandarizados (NGSP) 6. Muestra aislada (sangre total) 7. Predice el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares 8. Uso como guía de tratamiento 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Puede verse alterada por diferentes factores (etnia, vida eritrocitaria...) 2. Algunas condiciones pueden interferir en su medida (hemoglobinopatías, uremia, alcoholismo...) 3. Determinación no disponible aún en algunos países 4. Mayor coste económico

Tabla 3. Ventajas y desventajas de hemoglobina glicada en el diagnóstico⁷⁸.

Ventajas y desventajas de la glucemia basal en el diagnóstico.

Ventajas	Desventajas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Facilidad para automatizar la técnica de determinación de la glucosa 2. Amplia disponibilidad del método de medida 3. Barato 4. Toma de una sola determinación 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Requiere ayuno 2. Amplia variabilidad biológica 3. Variaciones a lo largo del día (glucemias estén más elevadas por la mañana) 4. Muestras no estables (glucolisis) 5. Influida por distintos factores (enfermedades agudas, estrés, medicación...) 6. Falta de armonización de los test entre los diferentes laboratorios 7. Diferentes resultados según la toma (arterial, venosa o capilar) 8. Se relaciona menos estrechamente con las complicaciones que la A1c 9. Refleja sólo puntualmente la homeostasis de la glucosa

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la glucemia basal en el diagnóstico⁷⁸.

Ventajas y desventajas de la sobrecarga oral con glucosa en el diagnóstico

Ventajas	Desventajas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Indicador sensible del riesgo de desarrollo de DM 2. Marcador precoz de alteraciones del metabolismo de la glucosa 3. Mejor relación con morbi-mortalidad cardiovascular que la GB 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pobre reproductibilidad 2. Precisa preparación previa y tiempo 3. Coste económico mayor 4. Influida por diferentes medicaciones 5. Limitaciones similares a la glucemia basal (enfermedades agudas, estabilidad de la muestra...)

Tabla 5. Ventajas y desventajas de la sobrecarga oral con glucosa en el diagnóstico⁷⁸.

6.4. SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA DEL EMPLEO DE LA HEMOGLOBINA GLICADA COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (S.E.E.N.) establece las siguientes consideraciones en una nota informativa emitida a fecha de la aceptación internacional de la HbA1c como criterio diagnóstico -enero 2010-. Está de acuerdo con la ADA en que ésto supone una serie de ventajas y en considerar a la HbA1c como un método alternativo y suficiente para el diagnóstico de DM, sobre todo en aquellas situaciones de valores elevados aceptando inicialmente el punto de corte de 6,5% como apropiado.

Hay algunos aspectos inciertos, a juicio de la Sociedad española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), tales como el establecimiento del punto de corte en 6,5% ya que esto podría infraestimar diagnósticos. Para solventarlo están de acuerdo con la consideración de la Sociedad Americana de Endocrinología que sugiere que se inicie terapia de protección cardiovascular intensiva a los sujetos con HbA1c entre 5,7-6,5%.

Recuerda que debemos tener en cuenta situaciones especiales en las que la HbA1c no se correlaciona bien con las glucemias como en el déficit de hierro, anemia hemolítica, talasemias, diversas hemoglobinopatías, esferocitosis hereditaria, algunos cánceres e insuficiencia renal y hepática avanzadas, entre otras. Así mismo, se han publicado diferencias interétnicas en la prevalencia de DM al

utilizar HbA1c como parámetro diagnóstico, hecho que habrá que tener en cuenta también en España en consideración con nuestra realidad social multiétnica.

Concluye con que la HbA1c no debe reemplazar a la glucemia para el diagnóstico de DM tipo 1 en pediatría ni en la gestación.

Recomienda el estudio continuado de casos de potencial prediabetes ya sea mediante valores de HbA1c de 5,7-6,6% o por la presencia de antecedentes familiares con DM tipo 2 u obesidad y por todas aquellas condiciones que se asocien mayor riesgo de DM.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La población que ingresa en Medicina Interna presenta, por sus características, un alto riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 (ancianos, obesidad, síndrome metabólico, etc) y, por consiguiente, alto riesgo cardiovascular con todo lo que esto conlleva.

Sabemos por diferentes trabajos que la prevalencia de la DM, tanto a nivel mundial como en España, se encuentra infraestimada por la alta prevalencia de DM no diagnosticada. Existen datos alarmantes que indican que hasta el 40 % de los diabéticos no están diagnosticados y muchos de ellos presentan la enfermedad desde 4 a 7 años antes del diagnóstico clínico⁷⁸.

La reciente introducción del uso de la hemoglobina glicada como criterio diagnóstico nos facilita éste en nuestro perfil de pacientes, de los cuales un número importante son ancianos y pluripatológicos con dificultades para la realización de otras pruebas diagnósticas. Esta prueba permite a que permite simplificar el proceso diagnóstico al restringir éste a una determinación sanguínea que además no se ve influida, como ocurre por ejemplo con los niveles de glucemia en suero, por la situación de enfermedad aguda en la que se encuentra el paciente hospitalizado.

Nuestra hipótesis es que la hospitalización en Medicina Interna de ésta población en riesgo puede suponer una excelente oportunidad para detectar a los pacientes diabéticos y prediabéticos usando, por su facilidad de aplicación, la determinación sistemática de HbA1c.

III. OBJETIVOS

- 1. Identificar a los pacientes diabéticos y prediabéticos entre los pacientes ingresados en Medicina Interna mediante el uso de los niveles de hemoglobina glicada en la búsqueda de un punto de corte para detectar a los pacientes con Diabetes Mellitus no diagnosticados. Ver la influencia sobre los valores de hemoglobina glicada de las diferentes variables predictoras.**
- 2. Comparar la relación en estos pacientes entre dos de los criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus: los valores de glucemia plasmática en ayunas - criterio clásico - y el valor de la hemoglobina glicada - criterio aceptado recientemente -.**
- 3. Analizar la distribución de los factores de riesgo cardiovascular considerados: hipertensión arterial y dislipemia.**

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se incluyeron en el estudio un total de 356 pacientes provenientes del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, 176 hombres y 180 mujeres, con una media de edad de $70,9 \pm 17,7$ años que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna por cualquier motivo entre el 15 de Abril y el 31 de Diciembre de 2010.

Se estableció un protocolo de recogida de datos de modo que se han reclutado datos clínicos y analíticos, incluyendo la medición de la hemoglobina glicada y la glucemia basal, en todos los pacientes. Los datos del estudio se obtuvieron del sistema de historia clínica electrónica.

Para los nuevos diagnósticos se han utilizado los criterios diagnósticos de DM y prediabetes recomendados por la ADA¹ diagnosticándose a un individuo, si cumple los siguientes requisitos, como:

1. DM si presenta niveles de HbA1c mayores o iguales a 6,5% y/o niveles de glucemia basal mayores o iguales de 126 mg/dl.
2. Prediabetes cuando un individuo presente niveles de HbA1c entre 5,7 y 6,4% y/o niveles de glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl.
3. Normoglucémicos si presenta niveles de HbA1c menores de 5,6% y/o de glucemia basal menor de 100mg/dl.

FORMACIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Para el análisis los pacientes fueron clasificados en 2 grupos según estén diagnosticados o no de DM al ingreso, estos grupos se han nominado como diabéticos y no DM conocida.

Se clasifican en el grupo de “diabéticos” si cumplen alguno de los siguientes criterios:

1. La mención de DM diagnosticada mediante test glucémicos, tanto SOG como GBA, presente en la historia de ingreso.
2. La toma de fármacos para tratamiento la DM recogida en el sistema de información.
3. Todos aquellos pacientes con DM manifiesta, es decir situación hiperosmolar no cetósica, sin diagnóstico previo de DM.

Los pacientes que no cumplen con alguno de los criterios anteriores se definen como “no DM conocida” (NDC)

Posteriormente, se han reclasificado a los pacientes “no DM conocida” en tres grupos según los valores de HbA1c que presentaron:

- Grupo 1 si la HbA1c es menor de 5,7 %
- Grupo 2 si la HbA1c esta entre 5,7 y 6,4%
- Grupo 3 si la HbA1c es mayor o igual de 6,5%

Correspondiendo, según los niveles de HbA1c, el grupo 1 a pacientes normoglucémicos, el grupo 2 a pacientes en situación de prediabetes y el grupo 3 a pacientes diabéticos.

Una vez distribuidos entre los grupos de estudio contamos con 133 pacientes “diabéticos”, 57 hombres y 76 mujeres, con una media de edad de $76,4 \pm 9,6$ años. Así como con 223 pacientes “no DM conocida”, 119 hombres y 104 mujeres, con una media de edad $67,6 \pm 20,5$ años que son clasificados en función de su HbA1c en los tres grupos antes expuestos.

2. VARIABLES CLÍNICAS ANALIZADAS

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos en el estudio recogiendo las siguientes variables clínicas:

- DM: presencia o ausencia en el momento del ingreso. En aquellos diagnosticados al inicio de DM se ha recogido la presencia de complicaciones de la misma así como el tipo de tratamiento específico recibido.
- Presencia o ausencia de hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (DLP) en el momento del ingreso, así como la toma de estatinas o fibratos.
- Número de días que el paciente ha estado ingresado en el Servicio de Medicina Interna.

3. VARIABLES BIOLÓGICAS ANALIZADAS

Se ha determinado en cada paciente los valores de HbA1c así como de glucemia basal y el perfil lipídico incluyendo en éste los valores de colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c y TG. La determinación de estos valores se ha solicitado y realizado en todos los pacientes incluidos en el estudio durante su ingreso hospitalario.

3.1 HEMOGLOBINA GLICADA

En una muestra de sangre venosa periférica extraída al paciente en ayunas, simultáneamente a la determinación de glucemia basal, se ha medido la concentración de HbA1c mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) calibrada según el estándar de la NGSP/DCCT⁷⁹. La determinación de glucemia se realiza en una muestra de suero, mientras que la hemoglobina HbA1c se realiza en sangre total.

Los valores de referencia se establecen según los criterios de la ADA expuestos en el primer apartado. La medición se ha realizado en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital San Cecilio de Granada. La HPLC es actualmente la prueba gold estándar para la determinación de los niveles de HbA1c.

3.1.1 CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA

Los niveles de HbA1c recogidos en nuestro estudio se han medido mediante el cromatógrafo de Menarini modelo HA-8180V. La cromatografía se basa en la afinidad del ácido fenilborónico en solución alcalina, para unirse con los grupos cis-diol de la molécula de HbA1c. Las diferencias de solubilidad (estructura, carga y peso molecular) existentes entre las fracciones de HbA1c y de hemoglobina 0, que consisten en la presencia de la molécula de glucosa en la HbA1c, le permite separarlas y cuantificarlas⁸⁰.

Se cargan para su análisis las muestras de sangre total de cada uno de nuestros pacientes y a partir del área global bajo los picos de hemoglobina el cromatógrafo analiza el área de cada uno de los picos de las diferentes fracciones de hemoglobina obteniendo el porcentaje final de cada una en nuestra muestra de sangre al dividir el área del pico de cada fracción de hemoglobina entre el área total de hemoglobina. De este modo el cromatógrafo no detecta concentraciones de hemoglobina sino superficie de la “mancha” de hemoglobina.

En la figura 8 podemos ver de forma esquematizada la técnica de la cromatografía líquida

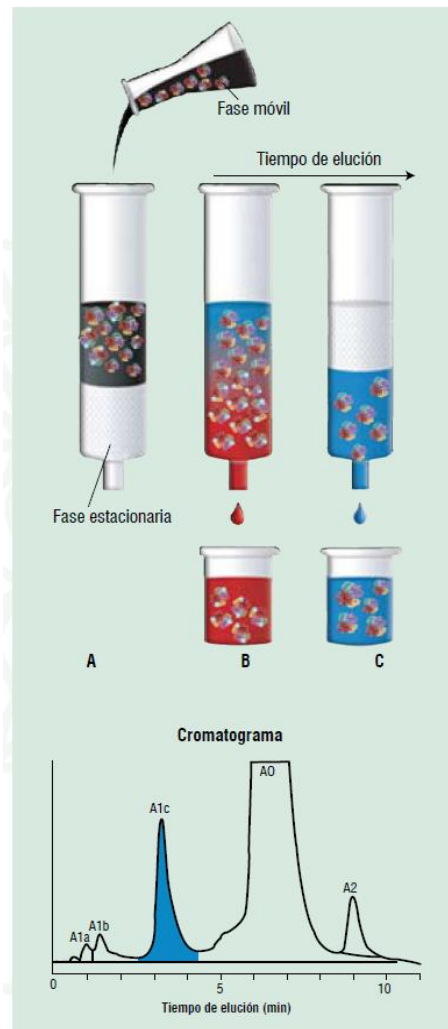


Figura 8. .Técnica de la cromatografía líquida tomada de Campuzano-Maya².

Un hecho clave es que la determinación de la HbA1c no se ve afectada por factores que podían interferir en su correcta medición tales como el pH o la temperatura, ya que se trabaja con las muestras en una columna atemperada y con fase móvil de pH tamponado.

Esta técnica también controla la presencia de anemia ya que el área final detectada de cada fracción de hemoglobina es proporcional al área global de hemoglobina que la máquina asegura que sea la correcta de modo que en caso de detectarse áreas inferiores, como podría ocurrir por la presencia de anemia grave, se activa una alarma en el proceso de medición para que el técnico operador utilice el protocolo específico, que utiliza mayor volumen, para muestras anémicas.

De igual modo en caso de la presencia de hemoglobinas anómalas⁸¹, lo que puede ocurrir por ejemplo tanto por la presencia de hemoglobinas anormales en las hemoglobinopatías o por la presencia de hemoglobina carbametilada en el fallo renal, el cromatógrafo las detecta identificando la presencia de los picos aberrantes provocados por las variantes de hemoglobinas sin que estos interfieran en los resultados al activarse una alarma de “cromatograma anómalo” que es controlada y analizada de forma independiente para que el pico de HbA1c informado sea el correcto.

La fracción de HbA1c lábil que es la que se ve influida por los cambios en la glucemia plasmática más próximos en el tiempo a su medición, y que es la parte del proceso de glicación de la hemoglobina que se puede atribuir en el paciente hospitalizado a la situación de estrés agudo de la enfermedad, también es medida de forma independiente y desestimada a la hora de informar de la concentración de HbA1c de nuestra muestra.

En nuestra cohorte de pacientes no se ha detectado ningún cromatograma anómalo.

Para determinar la concentración de HbA1c el proceso empieza con la hemolización de la muestra. A continuación se mezcla con las fases móviles (soluciones tampón) y se inyecta a alta presión a través de una columna. La muestra pasa por un sistema de separación formado por un prefiltro y la columna cromatográfica a través de la fase estacionaria que consiste en un cilindro relleno de pequeñas partículas con ciertas características químicas en su superficie (intercambio iónico).

Posteriormente las distintas moléculas de hemoglobina interaccionan con la fase estacionaria y con las fases móviles eluyendo cada fracción de la hemoglobina de forma individualizada y en un determinado tiempo denominado tiempo de retención y que es considerado una propiedad identificativa de cada compuesto. Tras esto cada pico de elución corresponde con una fracción de hemoglobina pudiendo ser cuantificada de éste modo la fracción de HbA1c de nuestra muestra de sangre total.

El resultado se refleja en un informe de cromatograma que recoge los resultados del análisis mostrando las diferentes fracciones de hemoglobina detectadas que son la fracción de hemoglobina A1a, hemoglobina fetal, fracción de hemoglobina HbA1c lábil, fracción de HbA1c estable y hemoglobina 0 de nuestra muestra. También se registra el tiempo en segundos que tarda cada una en aparecer y en área del pico de elución que nos dará el porcentaje final de cada hemoglobina.

En la figura 9 se representa este cromatograma tal y como lo obtenemos para su interpretación.

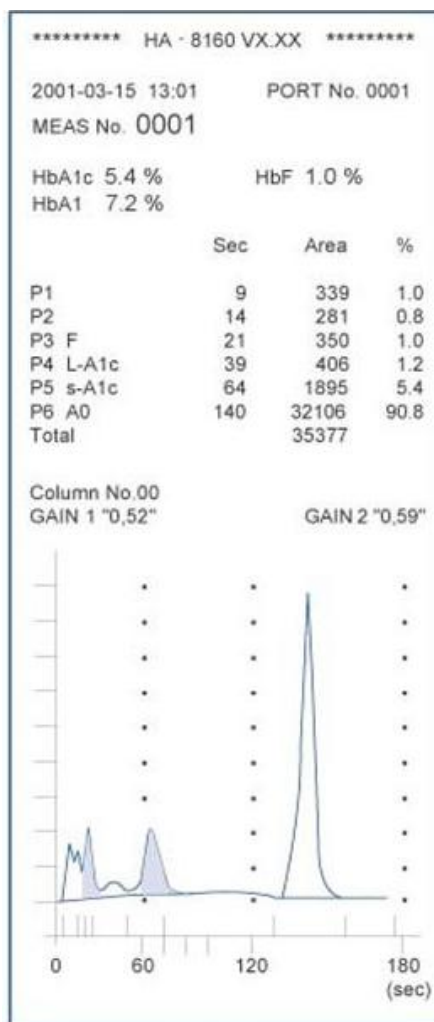


Figura 9. Cromatograma tomado del manual de instrucciones del cromatógrafo de Menarini modelo HA-8180V.

Por todas las ventajas expuestas anteriormente, además de su alta precisión, y exactitud, permitiendo una separación rápida, en sólo unos segundos, de la HbA1c es por lo que la HPLC es considerada como el método de referencia para la medición de la HbA1c.

3.2 GLUCEMIA BASAL

La glucemia basal y la hemoglobina HbA1c se han determinado en muestras de sangre periférica obtenidas simultáneamente que han sido extraídas tras 8h como mínimo de ayuno. Se ha medido la glucemia plasmática tomando como unidades miligramos de glucosa por decilitro de sangre.

3.2.1 GLUCO-QUANT GLUCOSA/HEXOQUINASA

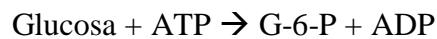
La glucosa se ha determinado en el laboratorio mediante espectrofotometría utilizando el analizador Roche/Hitachi 917 modular a través de un test enzimático in vitro para la determinación cuantitativa de la glucosa en suero que mide niveles de glucosa entre 2 y 750 mg/dl no excediendo este rango ninguno de los pacientes de nuestra cohorte.

La glucosa constituye en monosacárido de mayor importancia en la sangre suministrada por los hidratos de carbono y degradada por el proceso de glucolisis siendo un proveedor indispensable de energía para garantizar las funciones celulares.

El método para su determinación mediante la reacción enzimática mediada por el enzima hexoquinasa está basado en el trabajo de Schmidt y colaboradores (6) y constituye actualmente un método de referencia.

El principio de este test se basa en la adición de 2 reactivos, el reactivo primero que se adiciona a la muestra y contiene ATP y el segundo que se añade una vez que ha actuado la hexoquinasa que contiene glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y se produce un cambio de color que puede ser medido. Esta oxidación ocurre exclusivamente para la glucosa, no para ningún otro hidrato de carbono.

En un primer tiempo la hexoquinasa cataliza la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato por ATP



En un segundo tiempo la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida la glucosa-6-fosfato en presencia de NADP a gluconato-6-fosfato.



La velocidad de formación de NADHP es proporcional directamente a la concentración de glucosa y puede medirse fotométricamente.

3.3 PERFIL LIPÍDICO

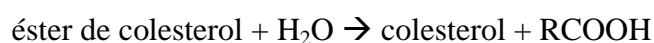
Se han medido en sangre periférica los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos usando como unidades mg/dl mediante las técnicas que se exponen a continuación.

3.3.1. COLESTEROL TOTAL

El CT se ha determinado en el laboratorio mediante espectrofotometría utilizando el analizador Roche/Hitachi 917 modular mediante un test enzimático in vitro para la determinación cuantitativa directa de colesterol en suero y plasma.

El colesterol es un esteroide con un grupo hidroxilo en la posición C3 proveniente aproximadamente un 75% de la síntesis hepática y el resto de los alimentos. Se determina enzimáticamente mediante la degradación del mismo por las enzimas colesteroesterasa y la colesterooxidasa.

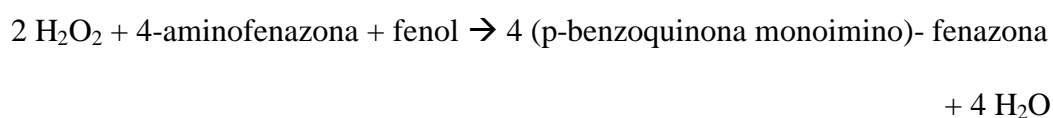
El test para su determinación se basa en la adición de un reactivo que contiene las diferentes enzimas que van a catalizar la reacción. En un primer paso la colesteroesterasa desdobla los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos



A continuación la colesteroxidasa cataliza ahora la oxidación del colesterol a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno



Por la acción de la peroxidasa el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-aminofenazona y fenol formando un colorante rojo.



La intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de colesterol y que es medido fotométricamente. El intervalo de medición de CT es de 3 a 800 mg/dl.

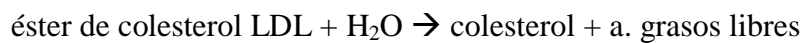
3.3.2. LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD

El LDL-c se ha calculado mediante la formula de Friedewald, salvo los casos en que los triglicéridos son superiores a 350 mg/dl. En éstos casos, el LDL-c se ha determinado en el laboratorio mediante un test colorimétrico utilizando el analizador Roche/Hitachi 917 Modular, mediante un test enzimático in vitro para la determinación cuantitativa de LDL-c en suero y plasma.

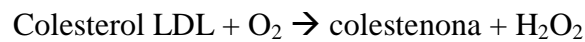
El LDL-c deriva de las lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos desempeñando una función clave en la formación y desarrollo de la arterioesclerosis.

Para la determinación directa de del LDL-c se emplea una solubilización micelar selectiva para el LDL-s por un detergente no iónico y la interacción de un compuesto de azúcar y lipoproteínas .

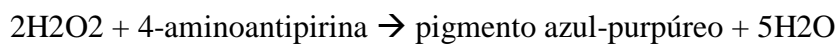
El principio de este test se basa en el desdoblamiento inicial de los ésteres de colesterol, mediante la acción de la colesteroesterasa, en colesterol libre y ácidos grasos.



En un siguiente paso y en presencia de oxígeno el colesterol se oxida por la colesterooxidasa a colestenona y peróxido de oxígeno.



Finalmente, catabolizado por la acción de la enzima peroxidada, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA para formar un colorante azul purpúreo.



La intensidad de éste colorante va a ser directamente proporcional a la concentración de colesterol y se mide fotométricamente.

El intervalo de medición de LDL-c va de 3 a 550 mg/dl.

3.3.3. LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD

El HDL-c se ha determinado en el laboratorio mediante un test colorimétrico utilizando el analizador Roche/Hitachi 917 Modular, mediante un test colorimétrico enzimático homogéneo in vitro para la determinación cuantitativa de HDL-c en suero y plasma.

Las HDL- c son responsables del transporte inverso del colesterol en las células periféricas al hígado. Su importancia clínica radica del hecho de la existencia de una correlación inversa entre la concentración de HDL-c y el riesgo de arterioesclerosis.

El principio de este test se basa en la adicción de 2 reactivos, el reactivo primero que se adiciona a la muestra y contiene sulfato de magnesio y el segundo que contiene diferentes enzimas cuyas reacciones se exponen a continuación.

La concentración de HDL-c se determina enzimáticamente por la colesteroleserasa y colesteroxidasa acopladas con polietilenglicol a los grupos amínicos.

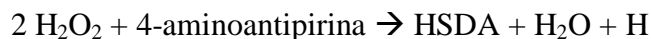
La colesteroleserasa provoca el desdoblamiento de los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos.



En un segundo tiempo el colesterol, en presencia de oxígeno, se oxida por la colesteroxidasa a colesteno y peróxido de oxígeno.



Finalmente bajo la acción catalítica de la peroxidasa el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y N- (2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica para formar un colorante purpúrico



La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de HDL-c y se mide fotométricamente.

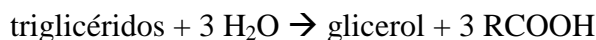
El intervalo de medición de HDL-c va de 3 a 120 mg/dl.

3.3.4. TRIGLICÉRIDOS

Los niveles de TG se han determinado en el laboratorio mediante espectrofotometría utilizando el analizador Roche 917 Modular mediante un test colorimétrico enzimático in vitro para la determinación cuantitativa directa de TG en suero y plasma.

Los TG son ésteres de glicerol que proceden tanto del aporte exógeno procedente de la dieta como de su síntesis hepática.

En un primer tiempo mediante el enzima lipasa lipoproteica, procedente de microorganismos, hidroliza los TG a glicerol con la oxidación subsiguiente a dihidroxiacetonafofato y peróxido de hidrógeno.



El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la acción catalítica de la peroxidasa con la 4-aminofenazona y 4-clorofenol para formar un colorante rojo en una reacción de punto final según Trinder (8)



La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de TG y se mide fotométricamente.

El intervalo de medición de HDL-c va de 4 a 1000 mg/dl

4. METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó el análisis de la normalidad de las diferentes variables cuantitativas en ambos grupos estudiados comprobándose el ajuste a la misma mediante análisis de histogramas, índice de asimetría e índice de curtosis, así como mediante el test de Kogomoroff-Smirnov para una muestra.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para la descripción de las distintas variables por grupos se emplearon frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) en las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se emplearon los valores media y desviación típica, así como rango y valores máximos y mínimos.

4.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Para el análisis de asociación entre variables cualitativas se realizó el test de la Chi-cuadrado comprobándose previamente que se cumplían las condiciones de validez del mismo. En caso contrario se empleó el test exacto de Fisher. Para la comparación de medias se empleó el test de Student para muestras independientes previa validación de la homocedasticidad de las muestras; en caso contrario se usó el test de Welch. Para el análisis de la asociación entre dos variables cuantitativas continuas se realizó análisis de regresión lineal simple previa construcción de los correspondientes diagramas de dispersión o nube de puntos y el ajuste lineal del mismo.

4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para la variable resultado niveles de HbA1c se construyeron distintos modelos multivariantes mediante análisis de regresión lineal múltiple, incluyéndose como variables predictoras aquellas que en nuestro estudio se analizaron como asociadas al efecto. En aquellas variables especialmente significativas se analizó la posible interacción con la variable más predictora. En todo momento se empleó el método “introducir”. En la construcción de los modelos se trabajó con un nivel de significación del 10%. El ajuste de los modelos se comprobó mediante el análisis de residuales.

4.4. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA

Se realizó un análisis de concordancia entre los niveles de HbA1c y los niveles de glucemia plasmática basal utilizándose el coeficiente gamma ordinal y el coeficiente kappa para variables cualitativas.

4.5. CURVAS ROC

Finalmente se construyeron distintas curvas ROC, tanto de forma global como por distintos grupos etarios, para el estudio comparativo de la sensibilidad y especificidad en el análisis del valor diagnóstico de los niveles de HbA1c. Se consideró el área bajo la curva y un nivel de sensibilidad de al menos el 85%. Para el cálculo de los valores predictivos positivos (VPP) y valores predictivos negativos (VPN) se empleó en Teorema de Bayes trabajándose con la prevalencia de la DM en nuestra población.

Para todo el análisis estadístico, excepto para el análisis multivariante ya mencionado, se trabajó con un nivel de significación del 5%.

Se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 15 con licencia de la Universidad de Granada.

5. METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA

Para la revisión bibliográfica se utilizaron dos fuentes:

1. Consulta de artículos científicos: se realizó a través de las bases de datos Scopus y Pubmed utilizando para la búsqueda las palabras clave [“glycated hemoglobin” and “diagnosis” and “Diabetes Mellitus”]

El acceso a dicho material se pudo realiza gracias al:

- Fondo bibliográfico de la biblioteca de la Universidad de Granada
- Fondo bibliográfico de la biblioteca del Servicio Andaluz de Salud

2. Consulta de libros: se realizó mediante el acceso a los libros de Medicina Interna y Endocrinología de las siguientes colecciones:

- Biblioteca de Ciencias Biosanitarias de la Universidad de Granada
- Biblioteca del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
- Colección personal de la doctoranda.

V. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA COHORTE.

RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE.

Para comenzar a exponer los resultados de este trabajo de investigación empezamos describiendo las características de nuestra cohorte formada por 356 individuos atendiendo a la distribución en ella tanto de las variables cuantitativas como de las cualitativas.

Dentro de las variables cualitativas analizamos el sexo y la presencia de HTA y DLP. Como variables cuantitativas recogemos la edad, la glucemia basal, la HbA1c, los niveles de CT, HDL-c, LDL-c y TG así como los días de ingreso.

1.1. EDAD

En nuestra cohorte de pacientes que ingresan en Medicina Interna la media de edad es de $70,9 \pm 17,7$ años con una clara tendencia, como se puede ver en la distribución algo desplazada a la izquierda de la figura 10, al predominio con acúmulo de individuos en las edades más avanzadas de la vida.

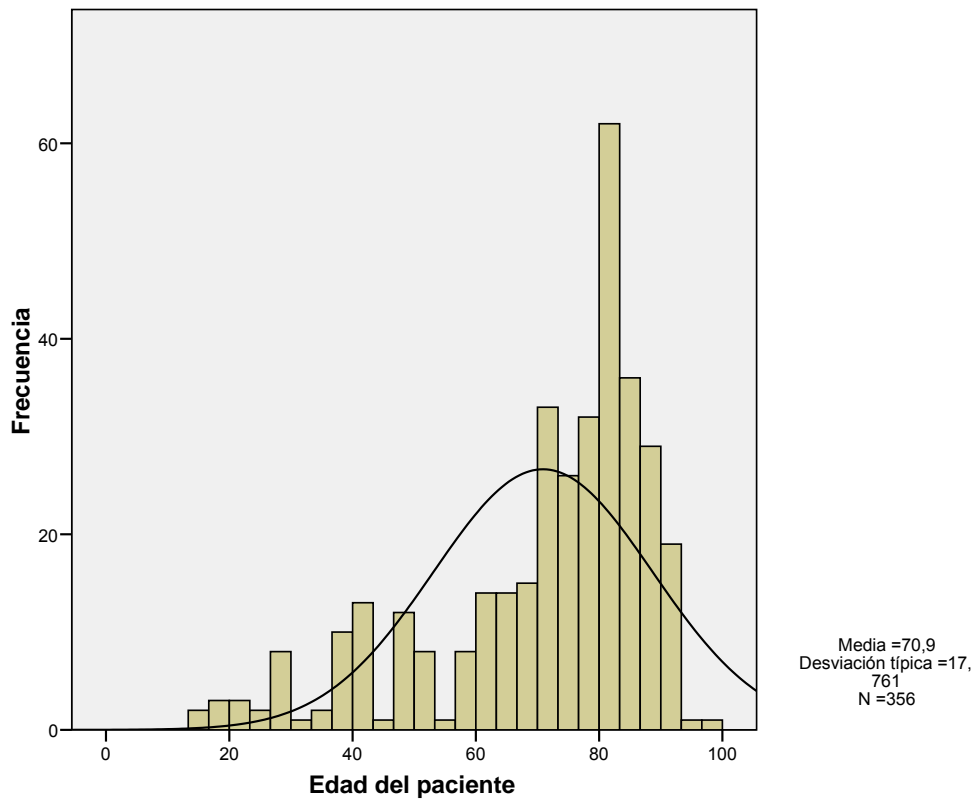


Figura 10. Distribución de la edad.

1.2. SEXO

Como puede apreciarse representado en la figura 11, de los 356 pacientes que participan en el estudio el 49,4% son hombres quedando de este modo el sexo distribuido de forma prácticamente homogénea en nuestra cohorte.

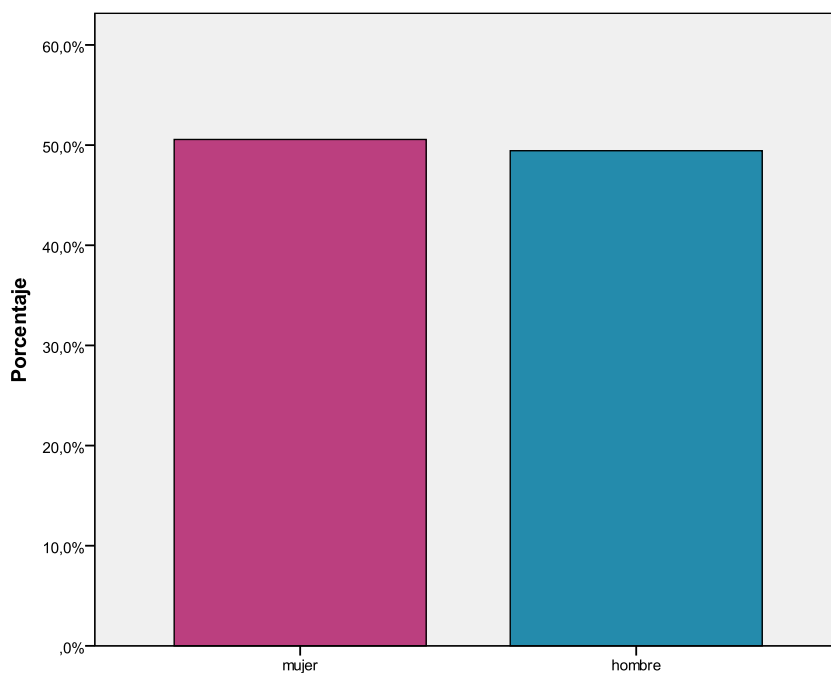


Figura 11. Distribución del sexo.

1.3. HEMOGLOBINA GLICADA

Dentro de las variables medidas en laboratorio en todos los individuos de la cohorte la media global de los valores de HbA1c es de $6,27 \pm 1,36\%$ viendo la distribución de las mismas en la figura 12 donde se observa un desplazamiento de la curva hacia la derecha con una tendencia al predominio de valores de HbA1c en torno al 6%.

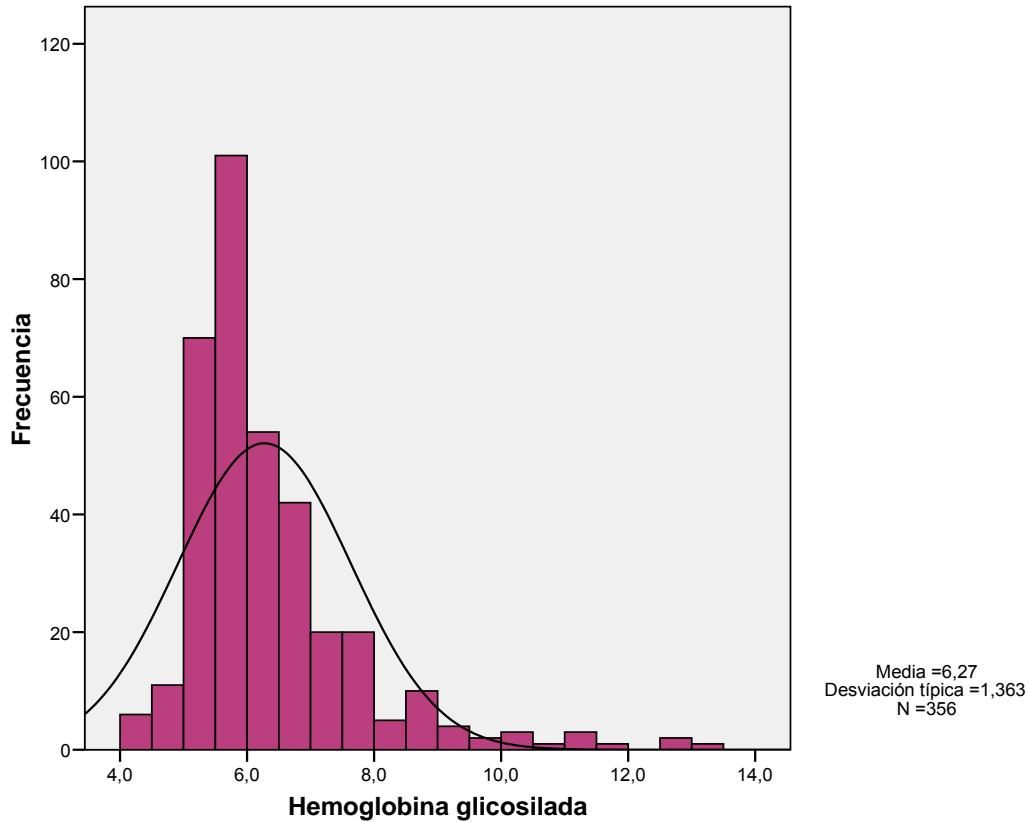


Figura 12. Distribución de la hemoglobina glicada en el global de individuos.

En cuanto a su distribución en los diferentes grupos tenemos que en los DM la media de HbA1c es de $7,29 \pm 1,62\%$ mientras que en el grupo de pacientes supuestamente sanos es de $5,66 \pm 0,61\%$. Tras clasificar a éstos en función de sus niveles de HbA1c en normoglucémicos, prediabéticos y diabéticos sus medias de HbA1c son respectivamente de $5,23 \pm 0,32\%$, $5,99 \pm 0,21\%$ y $6,84 \pm 0,52\%$

1.4. GLUCEMIA BASAL

La media en nuestra cohorte de las cifras de glucemia basal es de 117,9 mg/dl viendo la distribución de las mismas en la figura 13 observándose una tendencia al predominio de glucemias basales en torno a 100mg/dl con el desplazamiento nuevamente de la curva hacia la derecha.

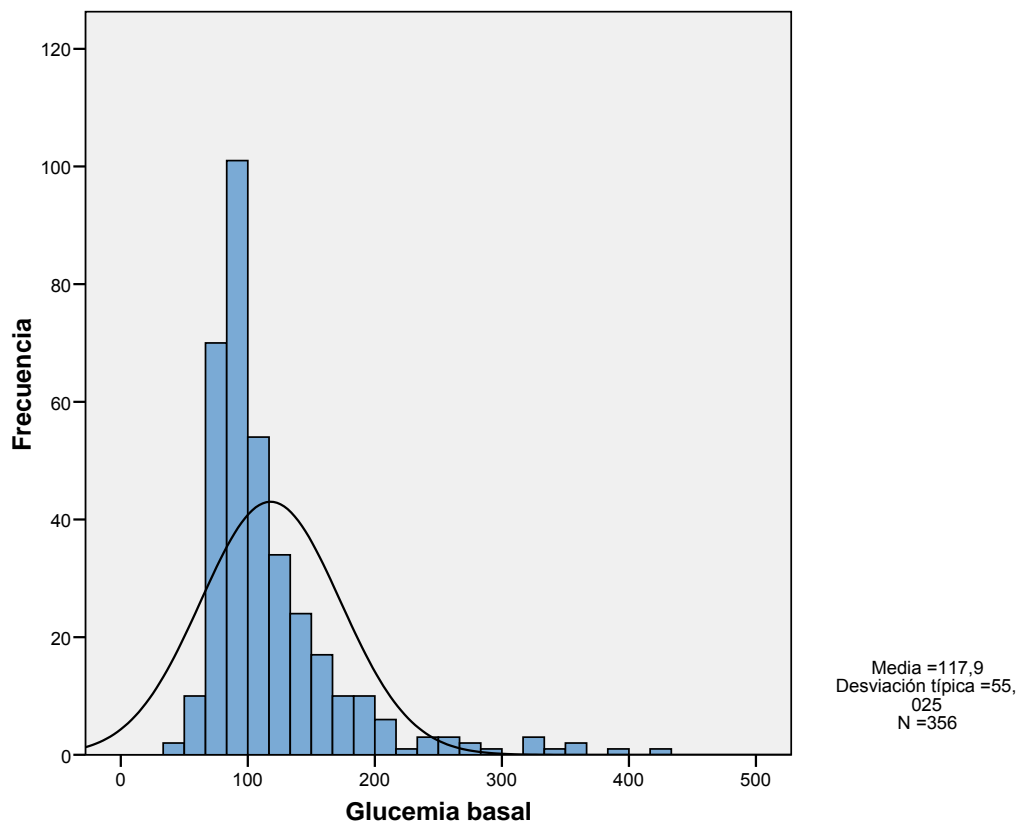


Figura 13. Distribución de las glucemias basales.

1.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En cuanto a la distribución de los FRCV analizados en nuestra cohorte hemos visto que en cuanto a la HTA más de la mitad de los pacientes, un 58,4%, son hipertensos. Esto lo vemos representado en las figura 14.

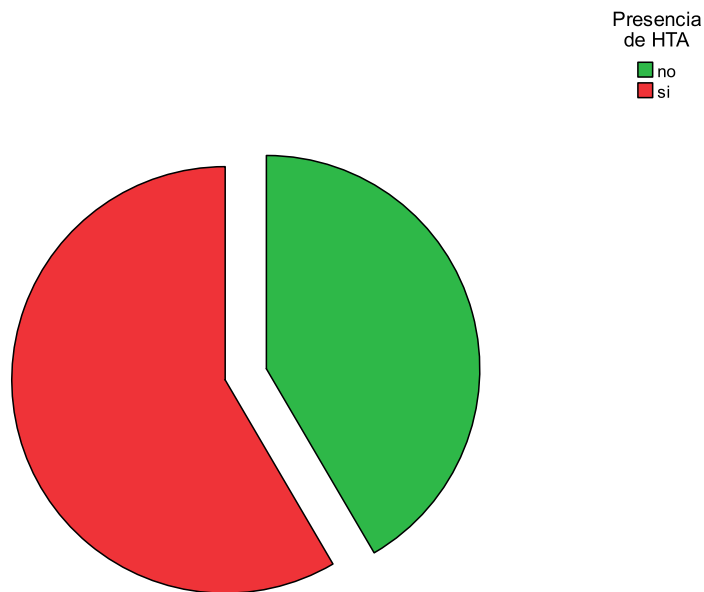


Figura 14. Distribución de la HTA.

1.6. DISLIPEMIA

El 21,3% de los individuos son dislipémicos presentando cifras medias de CT de 148,8 mg/dl, de HDL-c de 37,1 mg/dl, de LDL-c de 84,1 mg/dl y de TG de 132,8 mg/dl. Esto lo vemos representado en la figura 15.

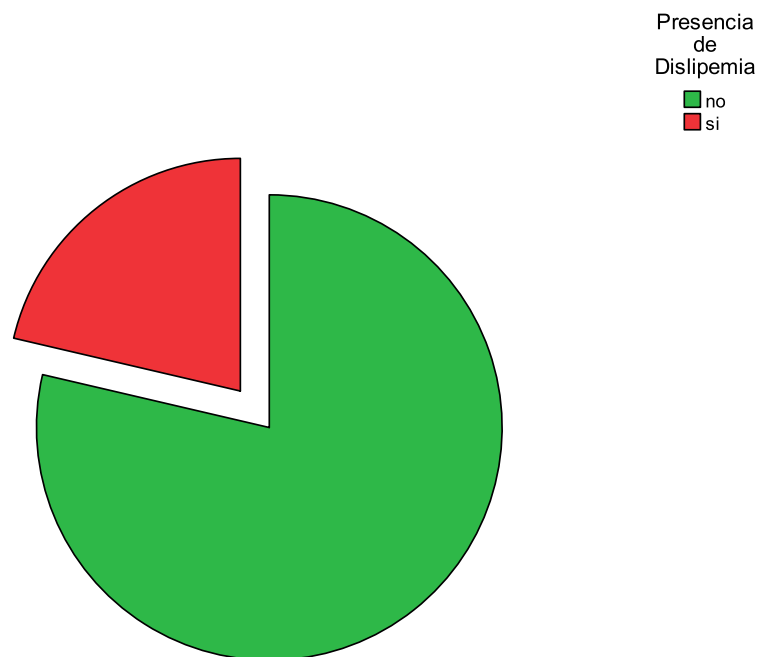


Figura 15. Distribución de la Dislipemia.

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO CONSIDERADOS. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE.

2.1 GRUPOS DE ESTUDIO

A continuación en la tabla 6 se muestra la distribución de los grupos de estudio considerados en función de que los pacientes presenten DM o no en el momento de su inclusión en el estudio, es decir, a su ingreso en Medicina Interna.

	Frecuencia	Porcentaje
DM	133	37,4
No DM conocida	223	62,6
Total	356	100

Tabla 6. Grupos de estudio.

Como se puede ver de los de los 356 pacientes de nuestra cohorte, 133 cumplen los criterios para ser clasificados como diabéticos y 223 son clasificados en el grupo de no DM conocida al no estar diagnosticados de la misma en el momento de su inclusión.

Tras el análisis comparativo de la T-Student de las diferentes variables cuantitativas entre los dos grupos de estudio así como tras el análisis de la Chi-cuadrado comparativo para la distribución del sexo podemos resaltar los siguientes hallazgos:

1. Edad: los pacientes con DM conocida son mayores con una edad media $76,43 \pm 9,6$ años siendo este hallazgo estadísticamente significativo ($p=0,000$).
2. Sexo: la distribución del sexo en los dos grupos es homogénea ($p=0,055$), si bien hay una tendencia al predominio de hombres en el grupo de no DM conocida y de mujeres en el grupo de DM.
3. Hemoglobina glicada: como es lógico los diabéticos presentan cifras de HbA1c más elevadas que los que no tienen DM conocida, con una media de 7,3% ($p=0,000$).
4. Glucemia basal: los diabéticos conocidos presentan cifras de glucemias basales más elevadas con una media de 149,01mg/dl ($p=0,000$), hallazgo que también es obvio.
5. Perfil lipídico: los pacientes diabéticos presentan niveles de TG más elevados con una media de 144,94mg/dl ($p=0,025$) sin encontrarse diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a los niveles de colesterol total ni de HDL-c ni LDL-c.
6. Número de días de ingreso: no hay diferencias entre los 2 grupos ($p=0,485$).

Los resultados que se acaban de exponer quedan recogidos en las tablas 6 y 7 de forma más ampliada.

Resultados

	Grupo de estudio	Media	Desviación estándar	p
Edad del paciente	DM	76,43	9,560	0.000
	No DM conocida	67,60	20,514	
Glucemia basal	DM	149,01	73,176	0.000
	No DM conocida	99,35	27,059	
HbA1c	DM	7,293	1,6394	0.000
	No DM conocida	5,664	,6138	
Días de ingreso	DM	11,35	5,930	0.485
	No DM conocida	11,92	9,452	
CT	DM	146,68	42,780	0.463
	No DM conocida	150,17	43,557	
HDL-c	DM	36,53	14,540	0.610
	No DM conocida	37,44	16,132	
LDL-c	DM	78,21	36,449	0.150
	No DM conocida	87,73	33,964	
TG	DM	144,94	87,610	0.025
	No DM conocida	125,36	61,959	

Tabla 7. Distribución de las variables cuantitativas en los grupos de estudio.

			Sexo	
			mujer	hombre
Grupo	DM	frecuencia	76	57
		porcentaje	57,1	42,9
	No DM conocida	frecuencia	104	119
		porcentaje	46,6	53,4

(Chi² =3,67, p = 0.055 g.l. =1)

Tabla 8. Distribución del género entre los grupos de estudio.

3. PRIMER OBJETIVO. IDENTIFICAR A LOS PACIENTES DIABÉTICOS Y PREDIABÉTICOS ENTRE LOS PACIENTES INGRESADOS EN MEDICINA INTERNA MEDIANTE EL USO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA. BÚSQUEDA DE UN PUNTO DE CORTE PARA DETECTAR A LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO DIAGNOSTICADA. VER LA INFLUENCIA SOBRE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA DE LAS DIFERENTES VARIABLES PREDICTORAS.

Pasamos a exponer los resultados para el primer objetivo del estudio para el que hemos trabajado con el grupo de pacientes sin DM conocida en el momento de inclusión en el estudio formado por 223 individuos.

3.1. IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y PREDIABETES

GRUPOS EN FUNCIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLICADA

Al ser clasificados los pacientes sin DM conocida según los niveles de HbA1c que presentan obtenemos que casi un 10%, 22 individuos, de los mismos presentan valores de HbA1c en rango diagnóstico de DM.

Resultados

Un 35,9%, es decir 80 individuos, presentan valores en rango de prediabetes. Esto se puede ver representado en la figura 16 donde se presenta en rojo el porcentaje de pacientes diagnosticados de DM aplicando el criterio de HbA1c mayor o igual de 6,5% y en amarillo en porcentaje de pacientes en alto riesgo de desarrollar DM, prediabéticos.

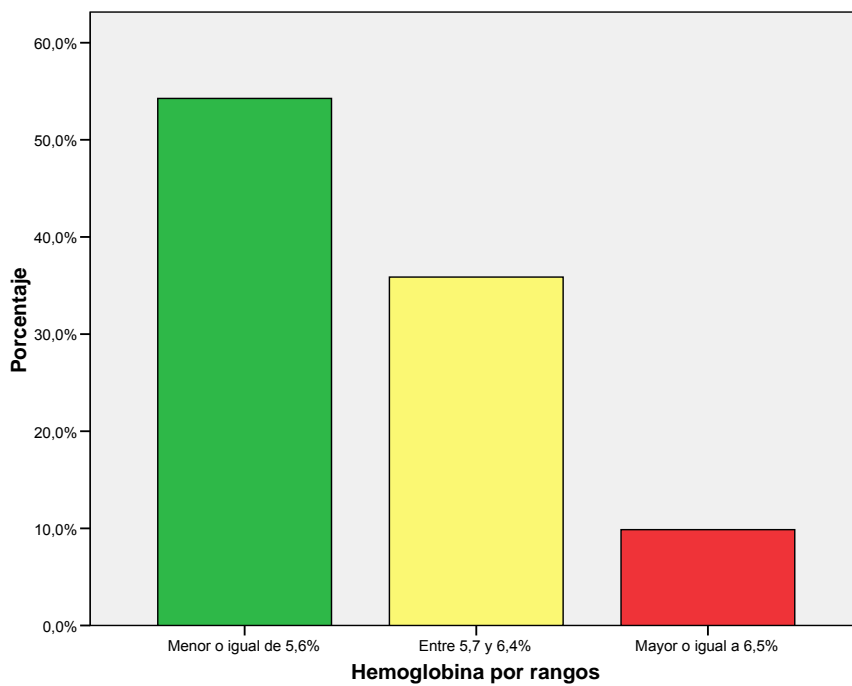


Figura 16. Grupos en función de la distribución de la HbA1c.

Sumando ambos porcentajes, el de diabéticos y prediabéticos, nos encontramos que más de un 45% de los pacientes considerados como no diabéticos a su ingreso e inclusión en el estudio presentan cifras de HbA1c mayores de 5,7%, siendo indicativas de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

Este elevado porcentaje queda representado en la siguiente figura 17 donde vemos que más de la mitad, un 62,36%, de los pacientes inicialmente sin diagnóstico de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado pasan a ser diagnosticados de las mismas al medir sus niveles de HbA1c.

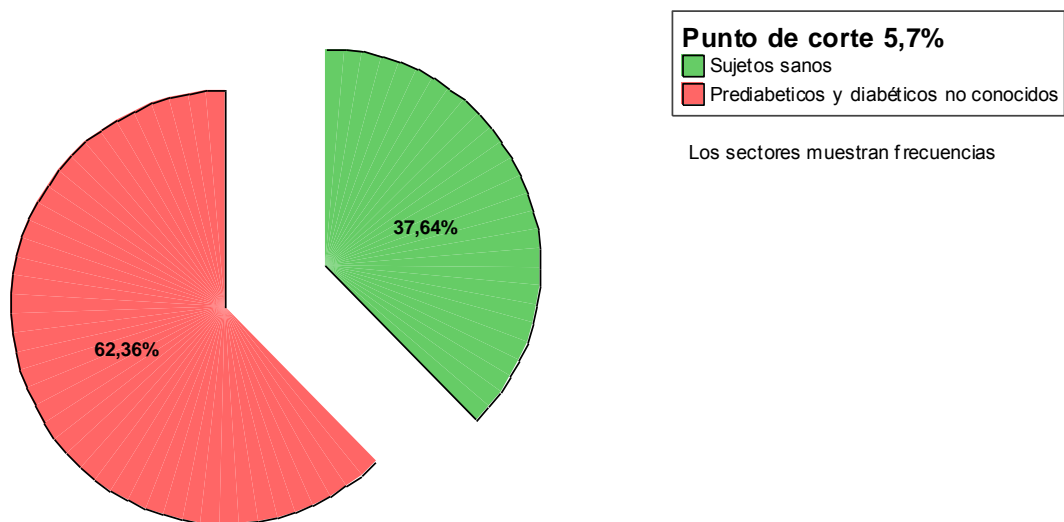


Figura 17. Pacientes con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado tras la medición de sus niveles de HbA1c.

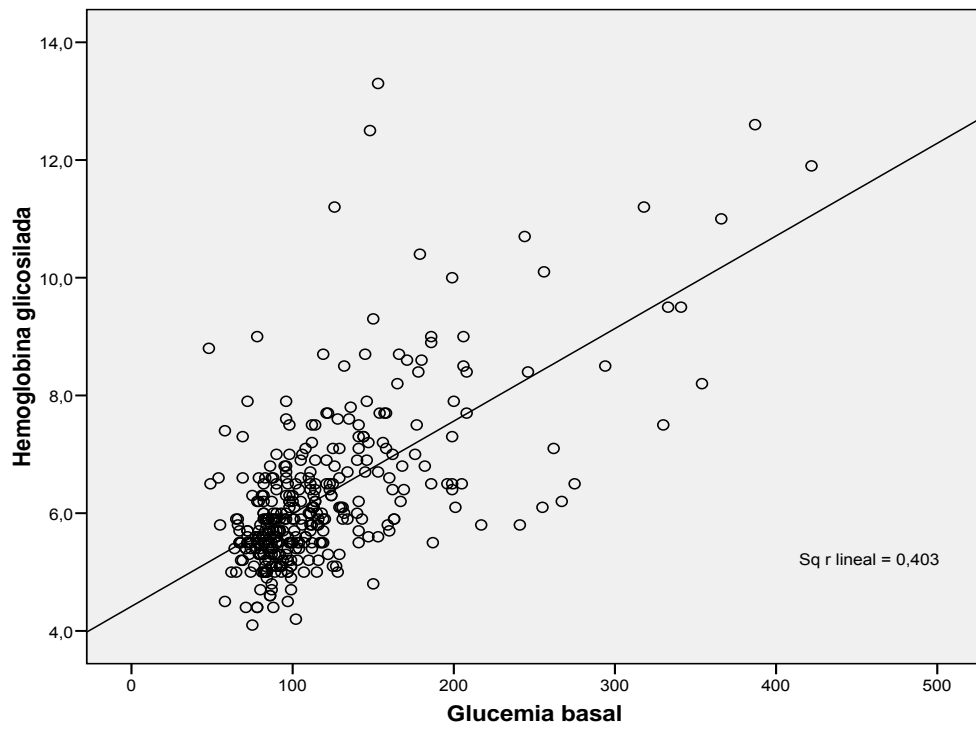
3.2. INFLUENCIA SOBRE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA DE LAS DIFERENTES VARIABLES PREDICTORAS

Como hemos expuesto previamente los valores de HbA1c se pueden ver influidos por factores tales como la edad y el sexo así como por los niveles de glucemia basal.

A continuación se exponen los resultados obtenidos tras analizar el comportamiento de cada uno de estas variables predictoras sobre los niveles de HbA1c en nuestra cohorte.

3.2.1. VARIABLE PREDICTORA NIVELES DE GLUCEMIA BASAL

Analizamos como pueden influir los niveles de glucemia basal en los valores de HbA1c para lo que representamos en la figura 18 el diagrama de dispersión para el análisis de la variables cuantitativas niveles de HbA1c y niveles de glucemia basal en los individuos de nuestra cohorte acompañado de los coeficientes del modelo. Sólo con la representación ya se ve que hay una relación lineal positiva, cuanto mayores son los niveles de glucemia basal mayores son los niveles de HbA1c.



Coefficientes del modelo

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	B	
(Constante)	4,418	0,132	0,635	33,398	0,000
Glucemia basal	0,016	0,001		15,467	0,000

a Variable dependiente: Hemoglobina glicada / R=0,635

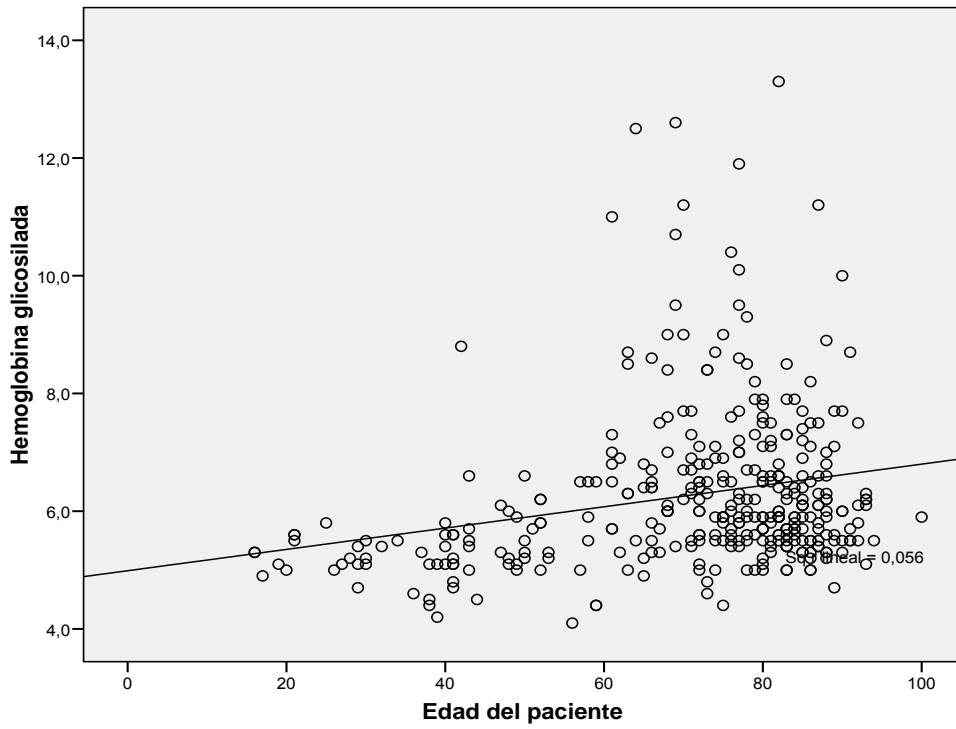
Figura 18. Diagrama de dispersión HbA1c y niveles de glucemia basal.

Como queda demostrado por el coeficiente beta (4,418 con una $p=0,000$) en nuestra cohorte por cada 1mg/dl que aumentan los niveles de glucemia basal los niveles de HbA1c se incrementan en 0,016 %

3.2.2. VARIABLE PREDICTORA EDAD

Analizamos como puede influir la edad de nuestros pacientes en las cifras de HbA1c para lo que representamos en la figura 19 el diagrama de dispersión para el análisis de las variables cuantitativas niveles de HbA1c y edad de los individuos de nuestra cohorte acompañado de los coeficientes del modelo.

De forma gráfica ya se puede ver como hay una correlación directa entre la edad del paciente y los valores de HbA1c en el sentido de que es en las edades más avanzadas donde se agrupan los niveles de HbA1c mayores, lo que pasamos a analizar con el modelo de regresión lineal simple.



Coefficientes del modelo

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	B	
(Constante)	4,989	0,290	0,236	17,223	0,000
Edad	0,018	0,004		4,567	0,000

a Variable dependiente: Hemoglobina glicada / R = 0.236

Figura 19. Diagrama de dispersión HbA1c y edad del paciente.

Resultados

Como puede apreciarse por el coeficiente beta (0,018 con una $p=0,000$) en nuestra cohorte por cada año de edad los niveles de HbA1c se incrementan en 0,018%

3.2.3. VARIABLE PREDICTORA SEXO

No encontramos diferencias entre los valores de HbA1c por sexo como vemos en la figura 20 representado como un diagrama de cajas donde la barra centras de las cajas equivale a la mediana y los puntos representan los valores extremos.

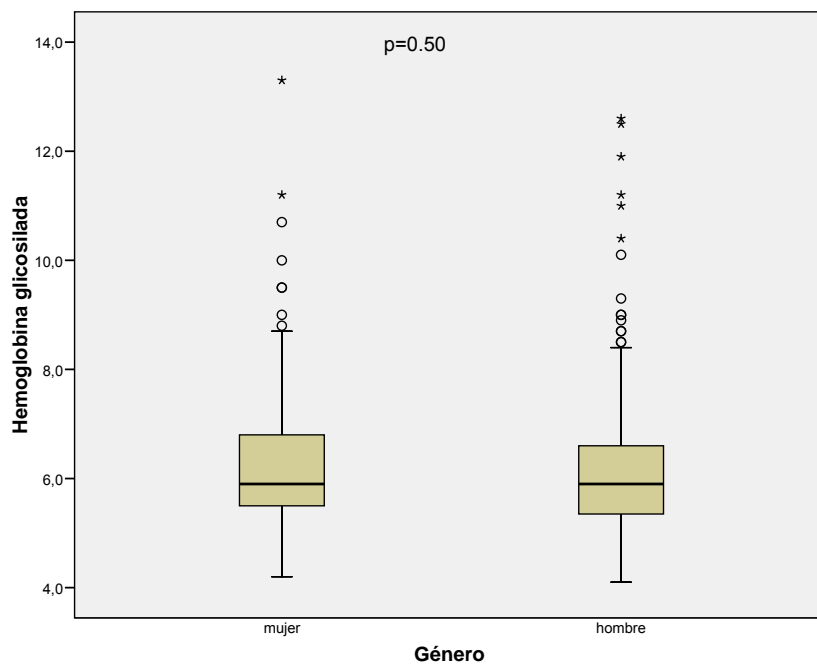


Figura 20. Distribución de la HbA1c entre sexo.

3.2.4. VARIABLE PREDICTORA SEXO SOBRE LA EDAD Y LA HEMOGLOBINA GLICADA

Ya hemos comprobado como la HbA1c aumenta con la edad del paciente sin influir en ella el sexo.

Analizamos ahora si el sexo puede influir en esta interacción, esta interacción quedada representada como nube de puntos en la figura 21.

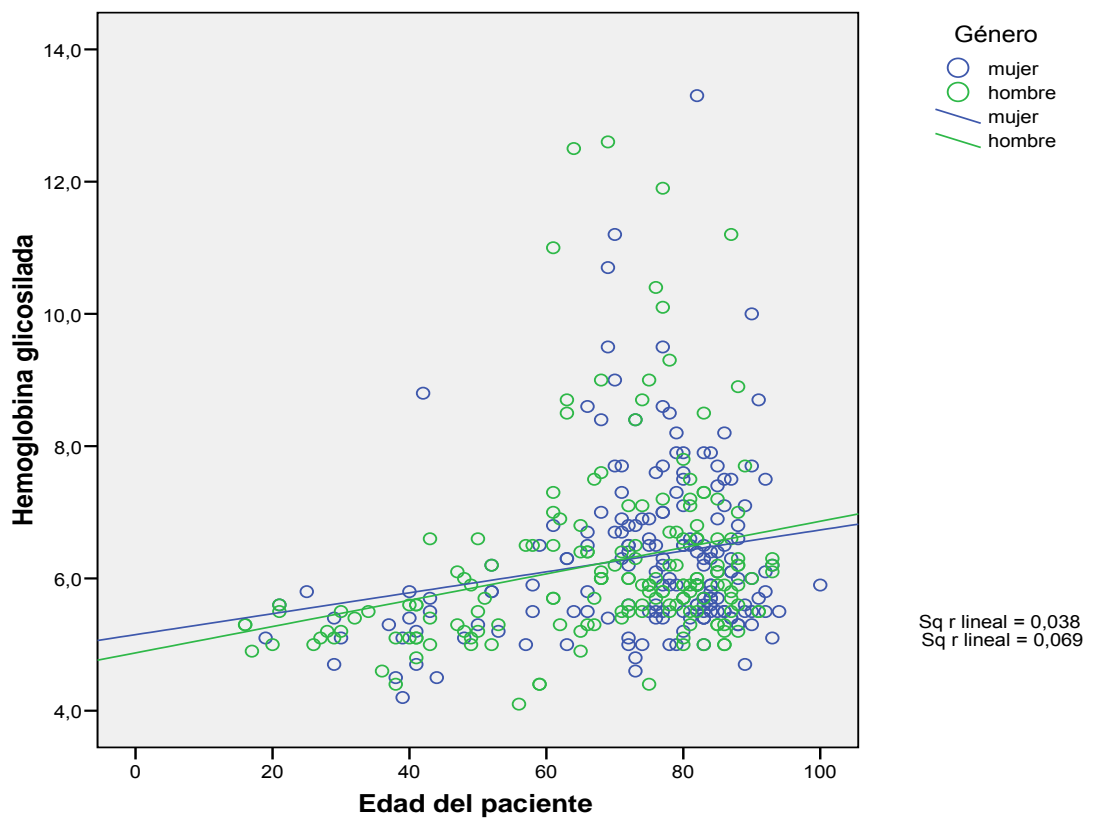


Figura 21. Interacción entre niveles de HbA1c y la edad y sexo.

Resultados

Coefficientes del modelo

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	B	
(Constante)	5,426	1,011		5,368	0,000
Sexo	-0,276	0,600	-0,101	-0,459	0,646
Edad	0,012	0,014	0,153	0,871	0,385
INTER	0,004	0,008	0,126	0,499	0,618

a Variable dependiente: Hemoglobina glicada / R=0.237

Considerando que el género puede modificar el efecto de la edad sobre los niveles de HbA1c se analizó la posible interacción de ambas variables predictoras comprobándose que no era estadísticamente significativa a pesar de lo representado.

De hecho, vemos que en un género el incremento con la edad es diferente al otro, pero las diferencias entre ambos incrementos no es estadísticamente significativa.

3.2.5. MODELO PREDICTIVO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA EN NUESTRA COHORTE

El análisis multivariante de las diferentes variables predictoras nos permite construir un modelo predictivo a partir de los datos expuestos en la tabla 9 para determinar en cada individuo de nuestra cohorte los valores de HbA1c.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error estándar	Beta	B	
(Constante)	3,650	0,316		11,541	0,000
Glucemia basal	0,015	0,001	<i>0,601</i>	14,721	0,000
Edad	0,009	0,003	<i>0,118</i>	2,647	0,008
Sexo	0,036	0,112	0,013	0,318	0,750
HTA	0,294	0,125	<i>0,107</i>	2,346	0,020

a Variable dependiente: Hemoglobina glicada. R=0,65

Tabla 9. Análisis del modelo predictivo para los niveles de HbA1c.

Resultados

De estos datos podemos deducir la fórmula predictora final para nuestra cohorte:

$$\text{HbA1c} = 3,65 + (0,015 \times \text{glucemia basal}) + (0,009 \times \text{edad}) + (0,294 \times \text{HTA})$$

Como ejemplo, aplicando dicha fórmula para un paciente con glucemia basal de 126mg/dl, de 75 años de edad y no hipertenso, su HbA1c sería de 5,6% ($3,65 + (0,015 \times 126) + (0,009 \times 75) + (0,294 \times 0) = 5,6$).

Éste modelo predictivo muestra la influencia de las diferentes variables sobre los niveles de HbA1c observándose que el factor que influye, con más peso y significación estadística, sobre éstos va a ser los niveles de glucemia basal (coeficiente beta 0,601 con $p = 0,000$), seguido de la edad del paciente (coeficiente beta 0,118 con $p = 0,08$) y de la presencia de HTA (coeficiente beta 0,107 con $p = 0,020$). El sexo, como ya se mostró anteriormente, no muestra asociación estadísticamente significativa con dichos niveles.

4. ANÁLISIS DEL VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA EN NUESTRA COHORTE.

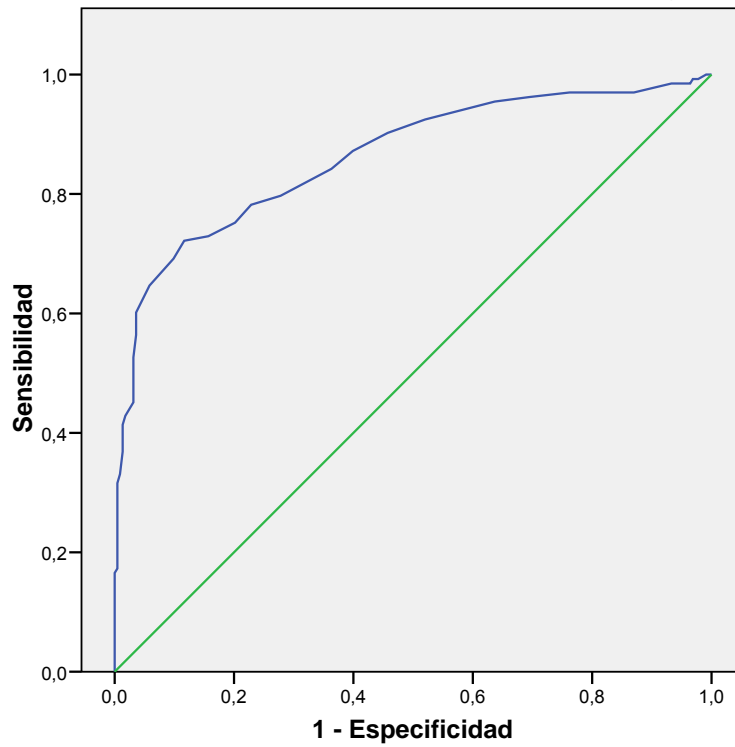
4.1. CURVAS ROC

En el análisis discriminante de los niveles de HbA1c en su capacidad por detectar la enfermedad (DM) se construyen distintas curvas ROC, en global y a distintos estratos de edad. Dichas curvas nos van a mostrar para cada valor de la HbA1c su capacidad de clasificar a un individuo como diabético dada como sensibilidad.

Hemos considerado para su aplicabilidad un nivel de sensibilidad de al menos el 85% mostrando en las tablas 10 y 11 los resultados de las diferentes sensibilidades y especificidades en la detección de la DM para cada valor de HbA1c, tanto en el global de la cohorte como para los individuos mayores de 70 años.

La curva ROC construida para el total de los individuos de la cohorte se muestra en la figura 22. En la tabla 10 se muestran la diferente sensibilidad y especificidad para cada punto de corte de HbA1c.

Curva ROC para el análisis de los niveles de HbA1C en el diagnóstico de DM.



Área bajo la curva: 0,87

Figura 22. Niveles de HbA1c en el diagnóstico de DM sin considerar la edad.

Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
3,100	1,000	1,000
4,150	1,000	,996
4,300	1,000	,991
4,450	,992	,978
4,550	,992	,969
4,650	,985	,964
4,750	,985	,951
4,850	,985	,942
4,950	,985	,933
5,050	,970	,870
5,150	,970	,807
5,250	,970	,762
5,350	,962	,695
5,450	,955	,637
5,550	,925	,520
5,650	,902	,457
5,750	,872	,399
5,850	,842	,363
5,950	,797	,278

6,050	,782	,229
6,150	,752	,202
6,250	,729	,157
6,350	,722	,117
6,450	,692	,099
6,550	,647	,058
6,650	,602	,036
6,750	,564	,036
6,850	,526	,031
6,950	,489	,031
7,050	,451	,031
7,150	,429	,018
7,250	,414	,013
7,350	,376	,013
7,450	,368	,013
7,550	,331	,009
7,650	,316	,004
7,750	,271	,004
7,850	,263	,004
8,050	,233	,004
8,300	,218	,004
8,450	,195	,004

8,550	,173	,004
8,650	,165	,000
8,750	,143	,000
8,850	,135	,000
8,950	,128	,000
9,150	,105	,000
9,400	,098	,000
9,750	,083	,000
10,050	,075	,000
10,250	,068	,000
10,550	,060	,000
10,850	,053	,000
11,100	,045	,000
11,550	,030	,000
12,200	,023	,000
12,550	,015	,000
12,950	,008	,000
14,300	,000	,000

Tabla 10. Coordenadas de la curva representada en la figura 22 para el total de individuos de la cohorte.

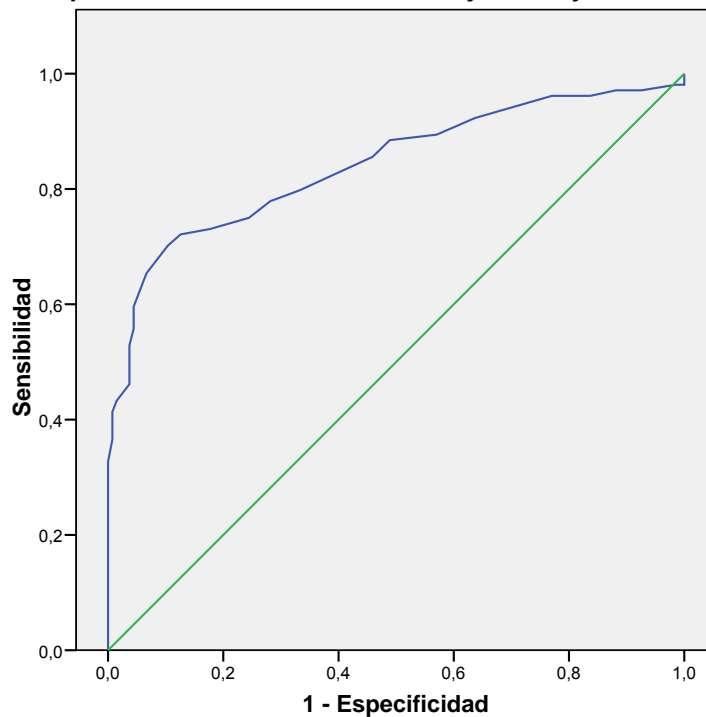
Resultados

Como se puede observar en las coordenadas de la curva global el valor de HbA1c de 5,7% en nuestra cohorte tiene una sensibilidad del 90% para discriminar entre diabéticos y no diabéticos sin atender a la edad.

El valor de HbA1c de 6,5%, dado por las distintas sociedades como diagnóstico de DM, tiene en nuestra población de estudio una sensibilidad del 65% y una Especificidad del 94%

La curva ROC realizada para los sujetos mayores de 70 años se puede ver representada en la figura 23.

Curva ROC para los niveles de HbA1C en sujetos mayores de 70 años



Área bajo la curva 0,84

Figura 23. Niveles de HbA1c en el diagnóstico de DM considerando la edad en 70 años.

En la siguiente tabla, tabla 11, vemos la diferente sensibilidad y especificidad para los puntos de HbA1c tras clasificar por edad en el grupo etario de mayores de 70 años.

Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
3,400	1,000	1,000
4,500	,990	1,000
4,650	,981	1,000
4,750	,981	,993
4,900	,981	,985
5,050	,971	,926
5,150	,971	,904
5,250	,971	,881
5,350	,962	,837
5,450	,962	,770
5,550	,923	,637
5,650	,894	,570
5,750	,885	,489
5,850	,856	,459
5,950	,798	,333

6,050	,779	,281
6,150	,750	,244
6,250	,731	,178
6,350	,721	,126
6,450	,702	,104
6,550	,654	,067
6,650	,596	,044
6,750	,558	,044
6,850	,529	,037
6,950	,490	,037
7,050	,462	,037
7,150	,433	,015
7,250	,413	,007
7,350	,375	,007
7,450	,365	,007
7,550	,327	,000
7,650	,308	,000
7,750	,250	,000
7,850	,240	,000
8,050	,202	,000
8,300	,183	,000
8,450	,163	,000

8,550	,144	,000
8,650	,135	,000
8,800	,115	,000
8,950	,106	,000
9,150	,087	,000
9,400	,077	,000
9,750	,067	,000
10,050	,058	,000
10,250	,048	,000
10,800	,038	,000
11,550	,019	,000
12,600	,010	,000
14,300	,000	,000

Tabla 11. Coordenadas de la curva representada en la figura 23 para los individuos mayores de 70 años.

Tras evaluar diferentes curvas ROC considerando la edad y el tamaño muestral, seleccionamos para el análisis la de individuos mayores de 70 años porque el resto de estratos contaban con poca potencia estadística al reunir a menor número de individuos.

Observamos que en la analizada para los sujetos mayores de 70 años el valor de HbA1c de 5,7% es también el discriminante entre DM y no DM (S=90%) y el valor de HbA1c de 6,5%, tiene también la misma sensibilidad y especificidad que en la global.

4.2. VALORES PREDICTIVOS

A propósito de nuestro objetivo nos interesa conocer las probabilidad de que cuando diagnosticamos a un individuo de diabético, usando para ello el criterio diagnóstico de DM basado en la HbA1c, qué probabilidad tiene de ser diabético realmente.

Para su cálculo consideramos que la prevalencia de DM en nuestra muestra es del 37,4%, claramente más elevada respecto a la poblacional al ser nuestra población de pacientes que ingresan en Medicina Interna una población, por sus características, con alto riesgo de DM.

Para esto calculamos el VPP mediante el Teorema de Bayes que nos dice que el VPP es igual $S \times P / [(S \times P) + \%FP \times (1 - P)]$

Considerando el punto de corte, con una sensibilidad del 90% en nuestra cohorte, de HbA1c del 5,7% el VPP calculado es del 60%.

Cuando consideramos el nivel de HbA1c de 6,5% que es el aceptado como valor diagnóstico y el que centra nuestro estudio, el VPP en nuestra cohorte asciende hasta el 85%. Lo que interpretamos como que de nuestros pacientes sin DM conocida en los que tomamos como test diagnóstico positivo de DM el presentar niveles de HbA1c iguales o mayores al 6,5%, los que han presentado positividad en el mismo, que son el 9,9%, tienen un 85% de probabilidad de ser realmente diabéticos.

5. SEGUNDO OBJETIVO. COMPARAR LA RELACIÓN EN ESTOS PACIENTES ENTRE DOS DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS: LOS VALORES DE GLUCEMIA PLASMÁTICA EN AYUNAS - CRITERIO CLÁSICO - Y EL VALOR DE HEMOGLOBINA GLICADA - CRITERIO ACEPTADO RECIENTEMENTE -.

Para este objetivo hemos trabajado con el grupo de pacientes, formado por 223 individuos, sin DM conocida en el momento de inclusión en el estudio.

5.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

5.1.1. CRITERIO DIAGNÓSTICO CLÁSICO: GLUCEMIA BASAL.

Cuando clasificamos a los pacientes sin DM conocida en función de la distribución de la variable categórica niveles de glucemia basal, obtenemos 3 grupos que vemos representados en la figura 24.

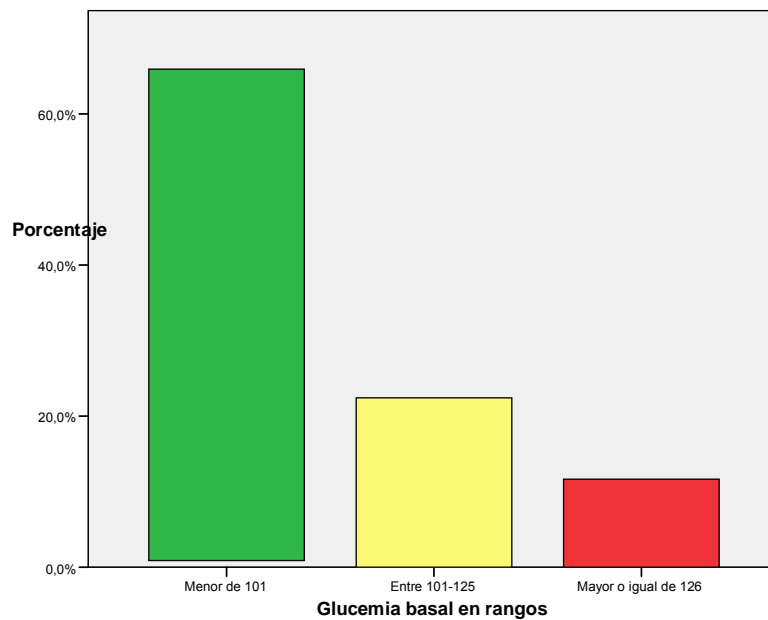


Figura 24. Grupos en función de la glucemia basal.

Como se puede ver, atendiendo al criterio diagnóstico clásico de la glucemia basal alterada, en nuestros pacientes ingresados vemos que el 11,7% (26) presentan valores de glucosa basal en ayunas diagnósticos de DM así como que un 22,4% (50) presentan valores en rango de prediabetes.

5.1.2. CRITERIO DIAGNÓSTICO RECIENTE: HEMOGLOBINA GLICADA

Como ya vimos previamente a continuación en la figura 24 se muestran los 3 grupos determinados en función de la distribución de la variable categórica HbA1c.

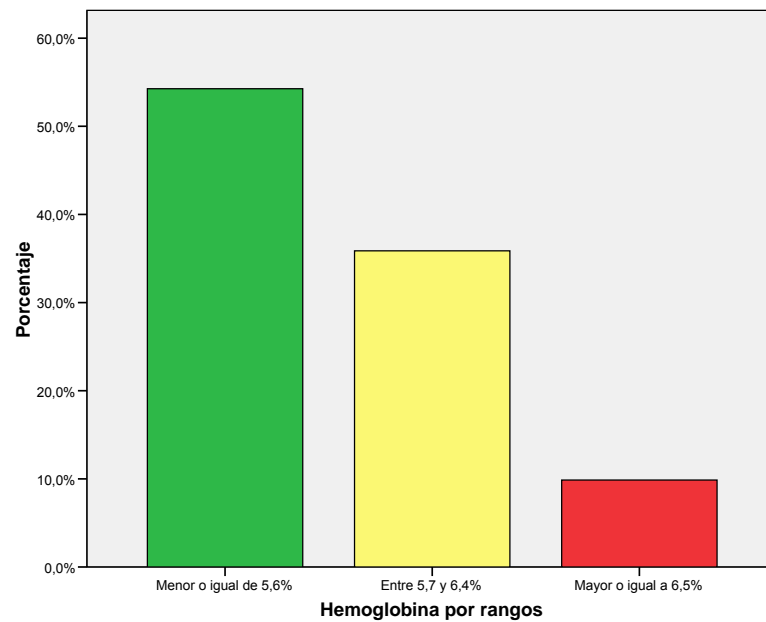


Figura 25. Grupos en función de la HbA1c.

5.2. RELACIÓN ENTRE AMBOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

5.2.1. COMPARACIÓN AISLADA DE AMBOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Atendiendo a los resultados expuestos anteriormente en las figuras 24 y 25 y comparando ambos criterios diagnósticos de forma aislada, la proporción de individuos con normoglucemia de nuestra cohorte es mayor si atendemos al criterio de los niveles de glucemia plasmática que de HbA1c (65,9% vs. 54,3%) siendo este hallazgo estadísticamente significativo, con una p de 0,000.

Sin embargo, comparado con la glucosa plasmática en ayunas, el criterio de la HbA1c identifica a mayor número de sujetos con prediabetes (35,9% vs. 22,4%) siendo este hallazgo también significativo, con una p= 0,005.

Del mismo modo la HbA1c, frente a la glucemia basal, identifica a un menor número de diabéticos (9,9% vs. 11,7%) si bien es verdad que este hallazgo no tiene potencia estadística, con una p=0,142, por lo que la diferencia en cuanto al diagnóstico de la enfermedad empleado un criterio u otro, en nuestra cohorte, podría ser debida al azar.

5.2.2. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA DE AMBOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA TODAS LAS CATEGORÍAS: NORMOGLUCÉMICOS, PREDIABÉTICOS Y DIABÉTICOS.

La siguiente tabla, tabla 12, muestra la concordancia entre los niveles de HbA1c y los niveles de glucemia basal en nuestra muestra de pacientes sin DM conocida atendiendo a los 3 grupos considerados en función de la homeostasis de la glucosa.

HbA1c por rangos		Glucemia basal por rangos		
		Menor de 101mg/dl	Entre 101-125 mg/dl	Mayor o igual de 126 mg/dl
Menor o igual de 5,6%	Recuento	97	19	5
	%	80,2%	15,7%	4,1%
Entre 5,7 y 6,4%	Recuento	44	24	12
	%	55,0%	30,0%	15,0%
Mayor o igual a 6,5%	Recuento	6	7	9
	%	27,3%	31,8%	40,9%

Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38,298(a)	4	0,000

Gamma ordinal: 62%

Tabla 12. Concordancia entre la HbA1c y la glucemia basal.

Tras el análisis de concordancia entre las 2 variables categóricas expuestas y útiles para el diagnóstico de la DM en nuestro estudio, niveles de glucemia basal y niveles de HbA1c, puede comprobarse como existe una asociación ordinal estadísticamente significativa entre ellas ($p=0,000$) con un porcentaje de concordancia mayor del 60%.

Esto se traduce en que si atendemos a la concordancia de los dos criterios diagnósticos de DM, clásico y reciente, en el grupo de pacientes sin DM conocida el 80,2% de los pacientes que son clasificados como normoglucémicos presentarán simultáneamente niveles de HbA1c menores de 5,6% y de glucemia basal menores de 101 mg/dl , el 30% de los pacientes clasificados como prediabéticos presentan también a la vez niveles de A1 entre 5,7 y 6,4% y de glucemia basal entre 101 y 125 mg/dl y el 40,9% de los pacientes diagnosticados de DM tendrán niveles de HbA1c mayores o iguales de 6,5% y de glucemia basal mayores de 126 mg/dl.

Dicha concordancia la vemos representada gráficamente en función del número de casos en la figura 26.

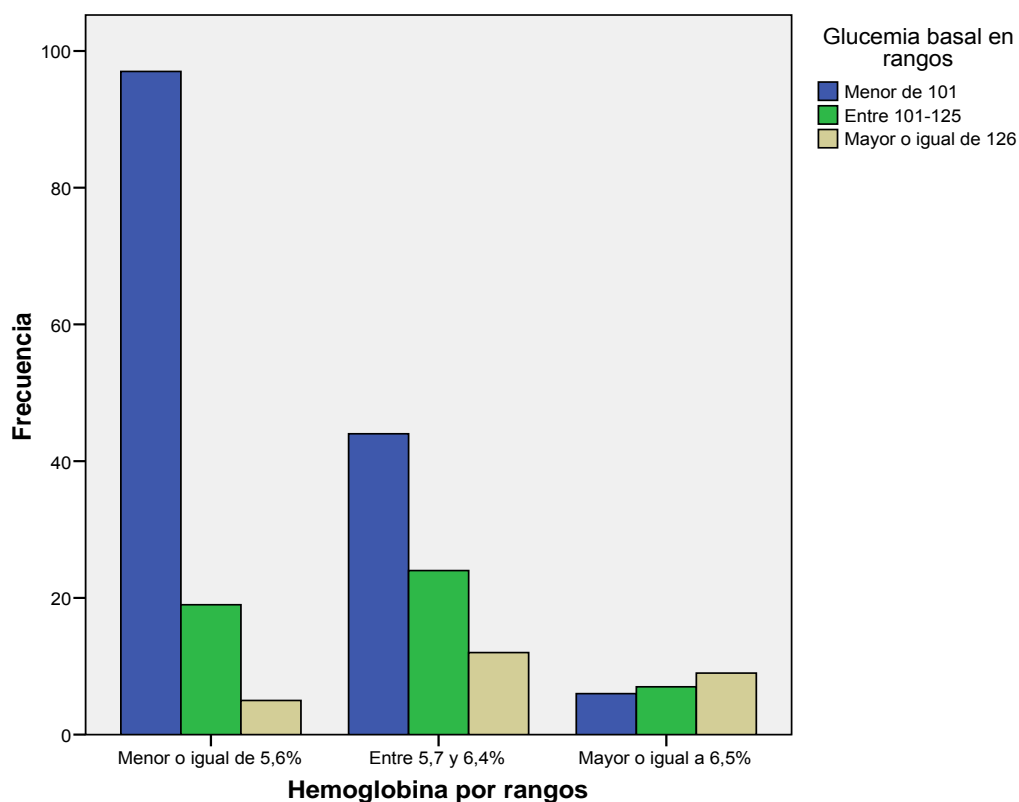


Figura 26. Concordancia entre los niveles de HbA1c y glucemias basales.

5.2.3. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA DE AMBOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

Hemos visto al analizar la capacidad de ambos criterios diagnósticos para el diagnóstico de individuos diabéticos que no había diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p=0,142$) por lo que no podemos saber si es el azar el que interviene al explicar las diferencias de diagnóstico entre ellos, el 9,9% de diagnósticos mediante la HbA1c y el 11,7% mediante glucemia basal.

Resultados

Vamos a analizarlos de forma independiente obteniendo el índice kappa que aporta una corrección que permite excluir la concordancia entre ambos debida exclusivamente al azar.

La tabla 13 muestra la concordancia para el diagnóstico de DM entre ambos criterios.

			Punto de corte 125		Total
			Menor de 125 mg/dl	Mayor o igual de 126 mg/dl	Menor de 125 mg/dl
Punto de corte HbA1c 6,5 %	Menor o igual de 6,5%	Recuento	184	17	201
		% de Punto de corte 6,5 %	91,5%	8,5%	100%
	Mayor/igual de 6,5%	Recuento	13	9	22
		% de Punto de corte 6,5 %	59,1%	40,9%	100%
Total		Recuento	197	26	223
		% de Punto de corte 6,5 %	88,3%	11,7%	100%

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,275(b)	1	0,000		
Corrección por continuidad(a)	17,246	1	0,000		
Razón de verosimilitudes	14,325	1	0,000		
Estadístico exacto de Fisher				0,000	0,000
Asociación lineal por lineal	20,184	1	0,000		
N de casos válidos	223				

Kappa=30%

Tabla 13. Concordancia entre el punto de corte HbA1c 6,5 % y el punto de corte glucemia basal 126 mg/dl.

Tras controlar la parte atribuible al azar se puede ver que la concordancia para el diagnóstico de DM entre ambos 2 criterios es débil con un índice kappa del 30% que así lo indica.

6. TERCER OBJETIVO. ANALIZAR LA DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES RECOGIDOS EN NUESTRA COHORTE: HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPEMIA.

6.1. DISTRIBUCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN Y LA DISLIPEMIA ENTRE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.

En las tablas 14 y 15 se detallan los resultados del análisis de la Chi-cuadrado comparativos de la distribución de la HTA y la DLP entre los dos grupos iniciales del estudio, pacientes diagnosticados de DM y no DM conocida, en el momento de su inclusión en el mismo.

		Presencia de HTA		
		no	si	
Grupo de estudio	DM	Recuento	22	111
		Porcentaje	16,5%	83,5%
	No DM conocida	Recuento	126	97
		Porcentaje	56,5%	43,5%
Total		Recuento	148	208
		Porcentaje	41,6%	58,4%

($\chi^2 = 54,77$, $p = 0.000$, $g.l. = 1$)

Tabla 14. Asociación bivariante entre el grupo de estudio y la presencia de HTA.

		Presencia de DLP		
		no	si	
Grupo de estudio	DM	Recuento	88	45
		Porcentaje	66,2%	33,8%
	No DM conocida	Recuento	192	31
		Porcentaje	86,1%	13,9%
Total		Recuento	280	76
		Porcentaje	78,7%	21,3%

($\chi^2 = 19,72$, $p = 0.000$, $g.l. = 1$)

Tabla 15. Asociación bivariante entre el grupo de estudio y la presencia de DLP.

De ellas se puede deducir que los pacientes con DM conocida son más HTA así como más DLP presentando además, como vimos previamente, niveles de TG más elevados con una media de 144,94 mg/dl ($p=0,025$) sin diferencias significativas en los niveles de colesterol total ni de HDL-c ni LDL-c entre ambos grupos.

6.2. DISTRIBUCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN Y DISLIPEMIA ENTRE LOS GRUPOS DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS Y DE SUJETOS NORMOGLUCÉMICOS

A continuación en las tablas 16 y 17 se detallan los resultados comparativos de la presencia de HTA y DLP, en el grupo inicial de pacientes sin diagnóstico de DM en el momento de inclusión clasificados por sus niveles de HbA1c como prediabéticos y diabéticos y entre aquellos clasificados como normoglucémicos tras dicha clasificación.

			Presencia de HTA	
			no	si
Punto de corte 5,7%	sujetos sanos	Recuento	74	28
		% de Punto de corte 5,7%	72,5%	27,5%
	prediabéticos y diabéticos no conocidos	Recuento	43	47
		% de Punto de corte 5,7%	47,8%	52,2%
Total		Recuento	117	75
		% de Punto de corte 5,7%	60,9%	39,1%

($Chi^2 = 12,32$, $p = 0.000$, $g.l. = 1$)

Tabla 16. Asociación bivariante entre los nuevos diagnósticos de diabéticos y prediabéticos y la presencia de HTA.

		Presencia de DLP		Total	
		no	si	no	
Punto de corte 5,7%	sujetos sanos	Recuento	102	19	121
		Porcentaje	84,3%	15,7%	100%
	prediabéticos y diabéticos no conocidos	Recuento	90	12	102
		Porcentaje	88,2%	11,8%	100%
Total		Recuento	192	31	223
		Porcentaje	86,1%	13,9%	100%

($Chi^2 = 0,72$, $p = 0.039$, $g.l. = 1$)

Tabla 17. Asociación bivariante entre los nuevos diagnósticos de diabéticos y prediabéticos y la presencia de DLP.

De ellas deducimos que dentro del grupo de pacientes sin DM conocida en el momento de inclusión hay más diagnósticos de HTA ($p=0,000$) en los pacientes en los que se ha comprobado que existen alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, que los sitúan tanto en rango de prediabetes como en el de DM establecida.

Éste hallazgo significa un aumento el riesgo cardiovascular en estos pacientes ya que, además del aumento de riesgo que supone el diagnóstico de DM y prediabetes, queda demostrado que son más hipertensos.

No se observan diferencias entre ellos en la presencia del diagnóstico de DLP.

VI. DISCUSIÓN

1. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES DIABÉTICOS Y PREDIABÉTICOS INGRESADOS EN MEDICINA INTERNA MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA.

Se sabe con certeza que la DM es una condición asociada con una alta mortalidad y morbilidad así como que la tendencia en los próximos años es a un aumento de su incidencia hasta límites de llegar a hablarse de la pandemia de la DM.

1.1. DIABETES MELLITUS

La DM tipo 1, por sus características de presentación, se diagnostica más fácilmente sin requerir en la mayoría de situaciones clínicas establecer puntos de corte diagnósticos para la glucemia plasmática.

En cambio, en el caso de la DM tipo 2 con un comienzo más gradual con aumento progresivo y lento de las concentraciones de glucosa con el tiempo, su diagnóstico requiere valores específicos de glucosa para distinguir entre las concentraciones de glucosa patológicas y la distribución de las concentraciones de glucosa en población no DM.

Su prevalencia está infraestimada, la fase inicial suele ser asintomática pudiendo pasar indetectada durante muchos años en casi la mitad de los pacientes diabéticos⁸². Aunque hemos conseguido adelantar el diagnóstico de DM tipo 2 en las últimas décadas, sigue siendo una realidad que la enfermedad se produce años antes del diagnóstico clínico⁷⁹ debutando con la aparición de complicaciones.

1.2. PREDIABETES

Además del diagnóstico de la enfermedad establecida como tal hay que considerar a los individuos en situación de alto riesgo de desarrollar la misma, prediabéticos. Hay diversos estudios observacionales que se exponen a continuación, que aportan datos en esta línea que sugieren que hasta el 25-40% de los individuos en situación de prediabetes desarrollarán la enfermedad en entre los próximos 3 y 8 años.

Es clave el trabajo realizado por Selvin E. y colaboradores⁸³ que pone de manifiesto que, tras realizar un seguimiento de 15 años en pacientes sin antecedentes de DM, la incidencia acumulada para el diagnóstico de DM fue acorde con el nivel basal de HbA1c de la siguiente forma: el 6% los individuos con niveles HbA1c menores al 5% presentaron DM en estos años de seguimiento, esta incidencia acumulada aumenta al 12% que tenían cifras HbA1c entre 5%-5,5%, al 21% para los que tenían HbA1c entre 5,6- 6%, al 44% para los que su HbA1c estaba entre 6 y 6,5% y al 79% de incidencia acumulada de DM a los 15 años para los que tenían valores HbA1c mayores de 6,5% .

Esto da una idea de la importancia en la identificación de éstos individuos para poder intervenir siendo una población clave para adoptar medidas en cuanto a prevención de la enfermedad y de su comorbilidad asociada.

En un estudio del Grupo para la prevención de la DM publicado en 2002⁸⁴ demuestran como, tanto los cambios en el estilo de vida como el tratamiento con el tratamiento Metformina, reducen la incidencia de DM en personas con alto riesgo en un seguimiento de casi 3 años.

Otros trabajos en la línea de la intervención en sujetos prediabéticos, como el realizado por Chiasson JL y colaboradores en 2002⁸⁵, corroboran en este caso que tanto la intervención en el estilo de vida como el tratamiento con acarbosa son medidas útiles para retrasar el desarrollo de la enfermedad.

1.3. DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS Y PREDIABETES UTILIZANDO LA HEMOGLOBINA GLICADA

Los niveles de HbA1c han sido recientemente recomendados por el Comité Internacional de Expertos⁵⁰ como test diagnóstico de DM y han sido adoptados por las diferentes Sociedades en sus guías de práctica clínica como criterio para el diagnóstico de DM y prediabetes.

Se estableció como valor diagnóstico de DM el punto de corte de HbA1c de 6,5% en base a los resultados del estudio DETECT-2⁶³, diseñado para la detección precoz de la DM tipo 2 y la intolerancia a la glucosa, el cual se basa en la aparición de retinopatía moderada la cual era casi inexistente en los sujetos con un nivel de HbA1c inferior al 6,5% y aumenta progresivamente por encima de éste.

Las guías de la ADA en 2010¹ recomiendan este nivel de HbA1c para el diagnóstico de DM si bien no especifican su sensibilidad ni especificidad. Si mencionan que el punto de corte de 5,7% tiene una sensibilidad del 39% y una especificidad del 91% para identificar los estados de glucemia basal alterada.

Contrastando esto con los datos que hemos obtenido en nuestro estudio vemos como en nuestra cohorte el punto de corte de HbA1c en 5,7% tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 54% lo que nos parece razonable para el screening de individuos sin DM conocida. Así mismo, el VPP de este punto de HbA1c 5,7% es del 60%.

Si atendemos al punto de corte recomendado para diagnóstico, HbA1c de 6,5%, encontramos que su sensibilidad para nuestros pacientes es del 65% y su especificidad es del 42% si bien es cierto que asciende su VPP al 85%.

El punto de corte de 6,1% en nuestra cohorte tiene una razonable S y E, 75% y 80% respectivamente, para el screening de personas sin diagnóstico de DM.

Los criterios aplicados clásicamente para el diagnóstico de DM basados en test glucémicos requieren obtener niveles de glucosa plasmática en ayunas, al menos tras 8h sin ingesta, y/o la realización de una prueba de SOG con 75g de glucosa para ver su tolerancia a las 2h.

Estos métodos diagnósticos ofrecen limitaciones como el tiempo que requieren invertir para su realización, la colaboración por parte del paciente y la dificultad que supone garantizar adecuadamente el periodo de ayuno estimado. Además se pueden ver afectados de forma importante, invalidando su interpretación, por efecto del estrés agudo y de la medicación sobre los niveles de glucemia plasmática siendo esta limitación especialmente marcada y destacable en las condiciones en las que se desarrolla el ingreso hospitalario.

La HbA1c está menos influida por enfermedades agudas que los tests basados en la glucemia plasmática y es sencilla de obtener lo que le da valor a su determinación e interpretación en nuestro estudio donde contamos con pacientes ingresados de edad avanzada con poca colaboración en la realización de pruebas complementarias.

Se sugiere su determinación como herramienta útil para el screening y diagnóstico de DM por las ventajas que aporta sobre los niveles de glucemia tales como el no requerir ayuno y su alta reproducibilidad al tener menos variabilidad en su medida. Además es el test de referencia para monitorizar el control glucémico al reflejar la glucemia de los 3-4 últimos meses estando aceptado como marcador para predecir la aparición de complicaciones relacionadas con la DM.

Es punto de debate actual el esclarecer si el rendimiento diagnóstico de la HbA1c puede variar en función de la edad y el sexo, este tema será tratado ampliamente comparando nuestros hallazgos y los de otros estudios más adelante.

Por todo esto la medición de la HbA1c además de aportarnos datos para el diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado es útil para su seguimiento y pronóstico.

1.4. DIABETES MELLITUS EN PACIENTES INGRESADOS

Los pacientes de Medicina Interna, por sus características, son una población con alta prevalencia de DM. Esto se puede ver en nuestra cohorte donde tenemos una prevalencia global de DM del 37,4%.

En cuanto al porcentaje de DM no conocida hemos visto que, tras aplicar el criterio diagnóstico basado en los niveles de HbA1c, estaban sin diagnosticar el 14,2% del total de los pacientes, porcentaje que asciende al 18,7% si aplicamos los niveles de glucemia plasmática para el diagnóstico.

Comparando estos hallazgos con los datos preliminares del estudio Di@bet.es¹⁸ diseñado con el objetivo de estimar la prevalencia real de la DM en España y presentados a fecha de octubre del 2011, un 6,8% de diabéticos desconocían serlo con una prevalencia estimada de DM en la población general 13,8%. Estos datos suponen que prácticamente la mitad de los diabéticos de la población general están sin diagnosticar.

En nuestra cohorte ésta proporción de DM no diagnosticada asciende al 32,6% lo que supone que más de un tercio de los diabéticos de la población ingresada en Medicina Interna no están diagnosticados. Esta cifra es alarmante otorgando más valor aún a toda herramienta válida y de aplicabilidad universal para el diagnóstico de la enfermedad.

Ya es conocido, y así queda recogido en diferentes fuentes, que la prevalencia de DM entre los pacientes hospitalizados es 4 veces mayor que en la población general lo que es congruente con los resultados de nuestro estudio donde la prevalencia de DM entre nuestros pacientes ingresados es de 37,4% frente al 13,8% estimado en la población general.

En este sentido un estudio realizado por Carral y F. y colaboradores⁸⁶ también en población española ingresada por cualquier motivo, muestra como la prevalencia de DM aumenta desproporcionadamente con la edad, siendo la prevalencia de la misma en el Servicio de Medicina Interna del 18,8% cuando la prevalencia global de DM en su cohorte es del 17,2% y la poblacional es la española, si bien es cierto que ellos usan la GPA para el diagnóstico y que el perfil de la muestra es diferente al nuestro.

1.5. DIABETES MELLITUS NO DIAGNOSTICADA EN PACIENTES INGRESADOS

Dada la alta tasa de complicaciones que en el momento del diagnóstico presentan los pacientes con DM⁸⁷ así como la alta prevalencia de la misma entre la población hospitalizada, un hecho importante a considerar es el screening mediante la determinación de la HbA1c en pacientes de alto riesgo, como lo son los que ingresan en Medicina Interna, el cual debe ser considerado para prevenir la morbilidad asociada y así poder mejorar la atención a los pacientes que ingresan.

Clásicamente el diagnóstico de la DM en pacientes ambulatorios se ha realizado mediante los test basados en la medición de la glucosa plasmática. Sin embargo, la hiperglucemia es más común entre los pacientes hospitalizados incluso en ausencia de DM⁸⁸ por lo que en ellos varía la relación entre la hiperglucemia y el diagnóstico de DM en comparación la población general variando, por tanto, la prevalencia real de DM no diagnosticada y quedando así limitado el uso de los test diagnósticos basados en glucemias plasmáticas entre los pacientes hospitalizados.

Las estimaciones de la prevalencia de DM no diagnosticada entre pacientes ingresados atendiendo a los resultados de los test glucémicos han variado desde un 1,9% en pacientes ingresados por cualquier motivo y atendiendo a los niveles de GPA como describen Carra F. y colaboradores en población española⁸⁷ a un 60% en pacientes con infarto agudo de miocardio manteniéndose el diagnóstico

establecido mediante SOG a los 3 meses del alta y existiendo relación entre el tamaño del infarto y la diabetes no diagnosticada⁸⁹.

En esta línea de conocer la DM no diagnosticada en pacientes ingresados en 2008 Wexler D. et al⁹⁰ plantean el siguiente estudio con el objetivo de establecer esta prevalencia. Utilizan para definir la enfermedad el punto de corte de la HbA1c de 6,1% describiendo que aproximadamente 1 de cada 5 pacientes tienen DM probable no diagnosticada y estimando de este modo en un 20% la prevalencia de DM no diagnosticada entre los pacientes ingresados.

En nuestro estudio la prevalencia de DM no diagnosticada de 14,2%, 1 de cada 6, considerando el valor 6,5% para el diagnóstico de DM.

Estos datos, tanto los que muestran la elevada prevalencia de DM entre los pacientes ingresados como la también elevada prevalencia de no diagnósticos de la misma, nos apoyan en el empleo de la HbA1c como diagnóstico en pacientes ingresados al superar a las pruebas de glucosa en fase aguda ya que da una estimación de los niveles medios de glucemia sin verse influenciada por el estrés agudo del ingreso.

En relación con la hiperglucemia asociada al estrés hospitalario Cely CM. y colaboradores⁹¹ realizan un estudio con el objeto de ver la correlación entre la aparición de hiperglucemia y la homeostasis basal de la glucosa en la enfermedad aguda que propicia el ingreso hospitalario.

Tras considerar los factores hiperglucemiantes a los que expone ésta situación tales como los tratamientos recibidos, observan que la hiperglucemia es frecuente durante la enfermedad aguda incluso en pacientes sin alteraciones basales en el metabolismo hidrocarbonado y describen una asociación entre la presentación de niveles de HbA1c elevados al ingreso con la probabilidad de desarrollar hiperglucemia de estrés.

Otros estudios proponen realizar la medición de HbA1c en pacientes que ingresen y a en los que se objetive hiperglucemia. En este sentido va un estudio realizado por Greci LS y colaboradores⁹², que describen como se benefician sus pacientes en los que se le objetiva hiperglucemia al momento de su atención en un servicio de urgencias, definida esta como una cifra de glucemia al azar mayor de 125mg/dl, de la determinación de la HbA1c y si ésta es mayor del 6% seguramente sean diabéticos y si es menor de 5,2% probablemente no lo sean. Krebs JD y colaboradores⁹³ hacen el seguimiento al año de 159 pacientes los cuales a su ingreso presentaban cifras de glucemia mayores a 141 mg/dl, de éstos 88 fueron analizados.

De estos, 19 se vio que eran diabéticos y 9 prediabéticos concluyendo en que una alta proporción de los pacientes en lo que se les objetiva una hiperglucemia en el ingreso tienen alteraciones en la homeostasis de la glucosa.

En un estudio realizado por Mazurek JA. y colaboradores⁹⁴ para valorar la utilidad de la HbA1c para identificar a pacientes con alto riesgo de DM entre los que ingresan en un hospital de agudos encuentran que dentro del grupo de pacientes sin DM conocida la media de HbA1c de $6,05 \pm 0,8\%$, siendo la nuestra inferior ($5,7 \pm 0,6\%$).

El 24% de ellos tienen al menos 6,5% de HbA1c en el momento ingreso y un 9,9% tienen al menos un 7% de HbA1c. Hacen un seguimiento de 1 año al los pacientes y tras este periodo el 80% de los que presentaban HbA1c al menos 6,5% cumplían criterios diagnósticos de DM por lo que recomiendan la medición de HbA1c como un test rápido al ingreso para llegar al diagnóstico de DM.

Como queda reflejado, hospitalización supone además una oportunidad para el diagnóstico ya que acerca al sujeto al sistema sanitario pudiéndose adoptarse de este modo las medidas oportunas de intervención tanto para el diagnóstico como para el seguimiento.

Nosotros en el ingreso identificamos que un 9,9% de los pacientes sin DM conocida presentan valores diagnósticos de DM, HbA1c mayores o iguales al 6,5%, así como que un 35,9% presentan niveles de HbA1c entre 5,7 y 6,4% diagnósticos de alto riesgo de desarrollo de la misma.

En ésta línea, Valentine NA y colaboradores⁹⁵ realizan un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados australianos sin diagnóstico de DM al ingreso estimando que la prevalencia de DM no conocida en ellos es del 11% usando las recomendaciones para el diagnóstico de DM de HbA1c mayor o igual 6,5%.

En cuanto a su proporción de prediabéticos no conocidos es del 35% con niveles de HbA1c entre 5,7 y 6,4%. Ambos hallazgos, tanto el de nuevos diagnósticos de DM como el de pacientes con riesgo aumentado de DM son similares en valores absolutos a los vistos en nuestra cohorte.

La prevalencia de DM en su estudio es inferior a la nuestra, de un 21,5% frente a nuestro 37,4%. Esto puede justificarse porque la edad media de sus pacientes es inferior a la nuestra, de 63,8 años frente a nuestros 70,9 años, ya que se sabe que la incidencia de DM aumenta con la edad así como con que su prevalencia poblacional de DM es inferior a la estimada en España, 7,4% frente a nuestro 11,8%. Ellos mismos describen que la prevalencia de DM no diagnosticada es mayor en el grupo de los 65 a los 74 años. Al igual que nosotros no encuentran relación entre el sexo ni la estancia media en los nuevos diagnósticos de DM .

Mann D. y colaboradores⁹⁶, buscando valorar el impacto de la reciente recomendación de la HbA1c como criterio diagnóstico, realizan un estudio retrospectivo en 7029 individuos de EEUU sin diagnóstico previo de DM cuyo objetivo es comparar la HbA1c y GPA para el diagnóstico de DM y prediabetes viendo una buena concordancia entre ambos criterios si los aplicamos al diagnóstico de DM, no para prediabetes. En prediabetes ven que la proporción individuos asciende del 12,6%, si nos basamos en los niveles de HbA1C, al 28,2% atendiendo a la GPA.

Estos hallazgos no son concordantes con los de nuestro estudio ya que en nuestra cohorte el criterio de la HbA1c identifica a mayor número de sujetos con prediabetes que la GPA, un 35,9% frente a un 22,4%. Sin embargo no encontramos diferencias significativas entre ambos para el diagnóstico de DM.

A la hora de interpretar estas diferencias hay que tener en cuenta que su estudio esta realizado con individuos más jóvenes y de diferentes razas, ambos factores pueden influir en niveles más altos de HbA1c.

En este estudio se demuestra el valor de la HbA1c como predictor independiente de la incidencia de enfermedad cardiovascular.

2. INFLUENCIA DE LAS DIFERENTES VARIABLES PREDICTORAS SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS BASADO EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICADA.

Se ha generado debate en torno a la generalización del uso del punto de corte de HbA1c mayor o igual a 6,5% como criterio diagnóstico de DM ante su posible inadecuación en personas de mayor edad o entre hombres y mujeres así como entre diferentes razas o etnias.

Esto se plantea por la variación, la mayoría de veces a la alza, de los niveles de HbA1c con la edad y/o en función de una determinada raza o etnia.

Reseñar, a favor de nuestro estudio y como limitación de la mayoría de los artículos revisados, que nuestro trabajo es prospectivo por lo que nuestra medición de la HbA1c ha sido realizada con una técnica estandarizada.

Los trabajos revisados son en su mayoría retrospectivos, previos a 2007, por lo que no cumplen este requisito de validación de la técnica de medición de la HbA1c que fue un dato clave y fundamental para su aceptación como criterio diagnóstico y para la comparación entre estudios.

Dentro de este apartado cabe destacar uno de los primeros y principales trabajos que se realizaron en la línea de evaluar el impacto del uso del reciente criterio diagnóstico de DM en la población estadounidense llevado a cabo por Cowie y colaboradores⁹⁷, que trabajan con registros de los años 1988-1994 y 2003-2006 y ajustando sus resultados a las posibles variables predictoras tales como la edad, sexo o raza/etnia.

Proceden a analizar la prevalencia de la DM, diagnosticada y sin diagnosticar, y de prediabetes mediante los niveles de HbA1c y comparan la concordancia en el diagnóstico de DM utilizando este criterio frente al diagnóstico basado en la GPA y la glucemia a las 2h tras la SOG. Además analizan si las variables sexo, edad y raza/etnia modifican los diagnósticos obteniendo tanto las prevalencias crudas como las prevalencias ajustadas en función de dichas variables.

Describen en cuanto a la prevalencia de DM que esta aumenta con la edad sin haber variaciones en cuanto a sexo, siendo este hallazgo concordante con el nuestro. Además ven como la DM es más prevalente en la raza negra.

La prevalencia total de DM no diagnosticada es del 1,8% siendo del 3,5% al ajustar por edad en población mayor de 65 años, sin encontrar diferencias entre sexo y siendo la prevalencia también mayor en raza negra. En cuanto a la prevalencia total de DM, tanto diagnosticada como la no diagnosticada, y ambas prevalencias, tanto la cruda como la ajustada, se ve que aumentan de forma significativa con la edad siendo similar en hombres y mujeres y encontrando importantes diferencias entre razas, para cualquier edad y sexo, siendo más alta en negros.

De entre los pacientes con DM, el 19% estaba no diagnosticada y, de este grupo, el 16,3% eran mayores de 65 años, sin encontrarse cambios en este porcentaje al ajustar por edad y sexo.

Analizando la prevalencia de prediabetes la describen de un 3,5% en mayores de 20 años y, al ajustar por edad se ve que es del 8,1% en mayores de 65 años. Tanto la prevalencia cruda de prediabetes como la estandarizada aumentan con la edad sin haber diferencias entre sexos. Esta prevalencia es de 2 a 3 veces más alta en negros que en blancos.

Al analizar la tendencia de la prevalencia estandarizada con el tiempo describen como el diagnóstico de DM ha aumentado significativamente en la población mayor de 20 años desde un 5,3% en 1988-1993 a un 7,6% en 2003-2006. El diagnóstico de DM aumenta significativamente en todos los grupos de edad, excepto en los mayores de 75 años, además este incremento en el número de diagnósticos de DM es significativo para ambos sexos y en todos los grupos raciales/étnicos.

Este estudio está realizado en población estadounidense y con la medición de la HbA1c previa a la estandarización de la técnica el criterio de la HbA1c como diagnóstico y estima prevalencias menores de DM no diagnosticada y de DM total así como de prediabetes usando la HbA1c frente a la glucemia plasmática a las 2h de SOG de tal modo que la prevalencia total de DM usando la HbA1c es una cuarta parte menor que si usamos cualquiera de los otros criterios basados en tests glucémicos.

Por edades el aumento de la DM no diagnosticada es menos dramático si se usan criterios de HbA1c que utilizando criterios de glucemia mientras que la prediabetes tiene un aumento más espectacular con criterios de HbA1c.

Comparando estos hallazgos con los de nuestro estudio vemos que no concuerdan.

De forma aislada en nuestra cohorte la HbA1c identifica a más pacientes con alto riesgo de desarrollar DM que la GPA sin que encontremos diferencias significativas entre ambos criterios a la hora de diagnosticar a un paciente de DM.

Si analizamos ambos criterios diagnósticos de forma conjunta vemos que en nuestra cohorte presentan una alta concordancia entre ellos de modo si atendemos a las cifras de glucemia basal y a las de HbA1c en un mismo paciente nos aportará una información más fiable de su metabolismo hidrocarbonado a la hora de clasificarlo como normoglucémico, prediabético o diabético que su análisis por separado.

En cambio esta concordancia es baja, como ocurre en el trabajo de Cowie y colaboradores⁹⁸, para el diagnóstico de DM. Dadas las características de nuestra cohorte y buscando hallazgos que pudieran justificar estas diferencias encontramos que nuestros pacientes presentan glucemias basales falsamente elevadas en el contexto del estrés agudo al que están sometidos inclinándonos al uso del criterio de la HbA1c en este caso. Además, nuestra medición de la HbA1c está realizada con una técnica estandarizada.

2.1. EDAD Y SEXO

Contamos con una población cada vez más envejecida, con una inversión de las pirámides poblacionales traducida en un aumento en la prevalencia de individuos mayores de 65 años. Esto hace que la asistencia sanitaria y, más aún las necesidades de atención y cuidados hospitalarios, sean dirigidas a pacientes mayores.

Este envejecimiento poblacional es un dato aplicable y que se puede observar en todas las especialidades médicas como ocurre en Medicina Interna donde la edad media de los pacientes tiende a ser más elevada.

Está en debate y aún sin esclarecer que influencia puede tener la edad sobre los valores de HbA1c considerando el uso de la misma para el diagnóstico de la enfermedad, es decir, cómo puede influir la edad al clasificar a un individuo en normoglucémico o con alteraciones en el metabolismo hidrogenado si aplicamos para todos los grupos etarios los mismos puntos de corte de HbA1c.

Procedemos a continuación a comentar los estudios disponibles actualmente que, considerando la edad de los individuos como hipotético factor de confusión para el diagnóstico de DM mediante la medición de sus niveles de HbA1c, aportan datos en la línea de esclarecer la influencia de la edad.

Como ya se ha mencionado los pacientes que ingresan en Medicina Interna son de edad avanzada como queda reflejado en nuestro estudio donde la media de edad de nuestra cohorte es de $70,9 \pm 17,7$ años siendo mayor a la encontrada en los estudios disponibles hasta ahora.

Hemos demostrado en nuestra cohorte un aumento de los niveles de HbA1c al aumentar la edad de modo que por cada año de edad los niveles de HbA1c se incrementan en 0,018%. Sin embargo este aumento no deriva en diferencias significativas cuando analizamos la sensibilidad del valor de HbA1c de 5,7% para discriminar entre diabéticos y no diabéticos para los individuos mayores de 70 años, ni para el valor 6,5% que muestra tanto en el análisis global como en el por grupos de mayores de 70 años similares sensibilidad y especificidad.

En el estudio realizado por Tay TL. y colaboradores⁹⁸ analizan en 90 individuos de Singapur con una media de edad de $60,3 \pm 16,7$ años y sin diagnóstico previo de DM el rendimiento de la HbA1c en función de la edad para la detección de DM. En el grupo de mayores de 72 años, constituido por 23 individuos comprueban tras analizar diferentes curvas ROC en función de los grupos de edad que baja la sensibilidad del punto de corte de 6,2% para el diagnóstico de la DM si se compara con los grupos con edades menores.

Observan que conforme aumenta la edad baja la sensibilidad de la HbA1c para el diagnóstico, aumentando por tanto el porcentaje de falsos negativos.

Nuestros hallazgos no son concordantes, si bien es verdad que nuestra potencia estadística es mayor. En nuestra cohorte contamos con 239 pacientes mayores de 70 años frente a los 23 mayores de 72 años que ellos incluyen, lo que da más solidez a nuestra aseveración de que la edad no influye sobre la sensibilidad del punto de corte de HbA1c 5,7% para discriminar entre diabéticos y no diabéticos ni sobre el punto de corte 6,5%.

También es cierto que estamos comparando nuestros resultados con población de Singapur, ya que no disponemos de otros estudios realizados en población española de edad tan avanzada.

Destacar, por estar realizado con individuos de mayor edad, con una media de edad de 69,4 años que se aproxima más a la de nuestra cohorte de $70,9 \pm 17,7$ años, el estudio realizado por Kramer C. y colaboradores⁹⁹ que se diseñó para examinar la sensibilidad y especificidad de la HbA1c como test diagnóstico de DM tipo 2 comparando el criterio reciente de la HbA1c, con los clásicos de glucemia a las 2h de la SOG y la GPA.

De todos los participantes en este estudio, 2.107 individuos, 198 estaban previamente no diagnosticados de DM si les aplicamos el criterio de la HbA1c, lo que supone un porcentaje de DM no diagnosticada del 9,4%, similar al nuestro aunque nuestra potencia es menor y este estudio es con pacientes ambulatorios.

No encuentran diferencias entre la sensibilidad y especificidad del punto de corte de HbA1c 6,5% entre los diferentes grupos etarios ni entre sexos comparando indistintamente con el diagnóstico de DM basado en niveles glucemia basal mayores o iguales de 126 ó glucemia en plasma a las 2h de la SOG mayores o iguales de 200 mg/dl.

Este hallazgo concuerda con el de nuestro estudio donde no hemos hallado diferencias entre los distintos grupos por edad para la sensibilidad y especificidad del valor de HbA1c 6,5% que muestra, tanto en el análisis global como en el análisis por edad mayor de 70 años, una sensibilidad del 65% con una especificidad del 43%.

2.2. RAZA O ETNIA

Se ha discutido la influencia sobre los valores de HbA1c de factores independientes como la raza y etnia, considerando la hipótesis de que su rendimiento diagnóstico pueda depender de la población objeto.

Hay diversos estudios que han demostrado que los niveles de HbA1c son significativamente mayores en pacientes diabéticos no caucásicos como el metanálisis realizado por Kirk JK y colaboradores¹⁰⁰ que concluyen en que para explicar estas diferencias son necesarios más estudios. Estas diferencias también se han visto en individuos no diabéticos¹⁰¹ planteando interrogantes sobre el potencial efecto de las razas y etnias en el proceso de glicación de la hemoglobina.

Otras evidencias sugieren, como explicación a las posibles diferencias, la base fisiopatológica de la DM entre razas o etnias, defectos en la secreción de insulina o una acción diferente de la misma que podría contribuir a la intolerancia a la glucosa entre los diferentes grupos poblacionales¹⁰².

Si bien los individuos de nuestra cohorte son de raza blanca, tras revisar el comportamiento de la HbA1c en diferentes razas o etnias, procedemos a una revisión con los estudios más significativos al respecto.

En 2009 se publica un estudio realizado Herman WH y colaboradores¹⁰³ con el fin de investigar las posibles diferencias entre razas o etnias en cuanto a la medición de los parámetros glucémicos, para lo que miden, entre otros parámetros, la HbA1c de individuos diabéticos tipo 2 de diferentes razas o etnias viendo si hay variaciones entre ellos. Se trata de un estudio retrospectivo con datos recogidos entre 2005 y 2007.

Los participantes son 2094 diabéticos tipo 2 procedentes de 11 países: Argentina (193), Australia (96), Brasil (91), Canadá (120), Grecia (50), Hungría (49), India (261), Rumania (57), España (97), Países Bajos (50) y EEUU (1024). La media de edad fue de 57 ± 10 años. En cuanto a la distribución por razas el 63% eran blancos, el 6% africanos, el 12% hispanos, el 15% asiáticos y el 3% de otras razas o etnias. Los niveles de HbA1c fueron significativamente mayores en los hispanos, en asiáticos y en los de otras razas o etnias en comparación con los blancos. Estas diferencias se mantienen tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal y duración de la enfermedad.

En 2001 se publicó otro estudio realizado en población árabe por Pinelli NR. y colaboradores¹⁰⁴ con el objetivo de evaluar la aplicabilidad de la A1 en ellos. Estudian una muestra de 482 individuos sin DM conocida para ver la sensibilidad y especificidad de la HbA1c como test diagnóstico en DM y prediabetes. La media de edad es de 40 ± 13 años. Tras ser clasificados encuentran 52 individuos tiene DM no conocida con una media de HbA1c $5,9\pm 1,2\%$, 223 son prediabéticos con una media de HbA1c $5,2\pm 0,4\%$ y 207 son normoglucémicos con una media de HbA1c $5,0\pm 0,4\%$.

Comparando estos resultados con los nuestros en población blanca, nuestra media de HbA1c en los 22 pacientes sin DM conocida es de $6,84\pm 0,52\%$ y en los 80 prediabéticos la media de HbA1c es de $5,99\pm 0,21\%$. En la población árabe de estudio describen que el VPP del test es del 83% para el punto de corte HbA1c del 6,5% con una sensibilidad del 19% y una especificidad del 100% y no encuentran diferencias significativas entre grupos de edad y sexo.

En nuestra cohorte de individuos de raza blanca este punto de corte de la HbA1c demuestra tener un VPP del 85% con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 94% por lo que no encontramos diferencias importantes en cuanto al VPP comparado entre ambas poblaciones. Estratifican por edades encontrando, al igual que nosotros, que el rendimiento de HbA1c para identificar a DM no varia en función de la edad ni el sexo, si bien es verdad que solo un 6% de su muestra son mayores de 72 años.

Kumar PR. et al¹⁰⁵ realizan un estudio en India entre 2008 y 2009 que cuenta con 134 individuos sin DM conocida de los cuales el 6,7% son diagnosticados de DM mediante el criterio de la HbA1c con una media HbA1c 7,4% y de edad de 53.6 años. A destacar comparando con nuestros hallazgos que, si bien son más jóvenes que nuestros pacientes, en ellos la media de HbA1c es mayor al diagnóstico, en lo que pueden influir las diferencia entre razas.

Describen que el valor de HbA1c del 6,5% tiene una sensibilidad del 65% y una especificidad del 88% con un VPP del 75,2% para el diagnóstico de nuevos DM.

En nuestra cohorte el VPP es mayor por lo que, aplicando como test diagnóstico de DM la HbA1c tendremos menos falsos positivos.

3. CORRELACIÓN ENTRE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS CLÁSICOS -BASADOS EN TESTS GLUCÉMICOS- Y EL CRITERIO ACEPTADO RECIENTEMENTE -BASADO EN LA HEMOGLOBINA GLICADA-.

Tras la introducción de la HbA1c como criterio diagnóstico de la enfermedad se han presentado un aluvión de trabajos con objeto de compararlo con los criterios diagnósticos clásicos establecidos desde hace años y ampliamente utilizados.

En nuestro estudio hemos comparado entre HbA1c y GPA ya que la prueba de la SOG no es viable para su realización, por los motivos previamente expresados, en la mayoría de nuestros pacientes.

Hemos visto que, de nuestra población sin DM conocida, atendiendo al criterio de la GPA el 11,7% pasarían a ser diabéticos y el 22,4% prediabéticos. Atendiendo a la HbA1c la proporción de DM desciende al 9,9% mientras que la proporción de prediabéticos asciende al 35,9%.

Cuando comparamos ambos test diagnósticos vemos que para el diagnóstico de prediabetes si es significativa la diferencia en sentido de que la HbA1c diagnostica a más individuos. Sin embargo, en el caso del uso de ambos en el diagnóstico de DM se ha visto que no hay diferencias estadísticamente significativas entre el uso de uno u otro test siendo la concordancia entre ambos baja.

En cuanto a la concordancia de los dos criterios diagnósticos de DM, clásico y reciente, en el grupo de pacientes sin DM conocida, el 80,2% de los pacientes de nuestro estudio que son clasificados como normoglucémicos presentarán simultáneamente niveles de HbA1c menores de 5,6% y de glucemia basal menores de 101 mg/dl , el 30% de los pacientes clasificados como prediabéticos presentan también a la vez niveles de A1 entre 5,7 y 6,4% y de glucemia basal entre 101 y 125 mg/dl y el 40,9% de los pacientes diagnosticados de DM tendrán niveles de HbA1c mayores o iguales de 6,5% y de glucemia basal mayores de 126 mg/dl.

Estos hallazgos concuerdan con los descritos en el estudio comentado previamente de Cowie y colaboradores⁹⁸ donde el criterio de la HbA1c estima prevalencias menores de DM aunque esta diferencia entre criterios en nuestra cohorte puede ser debida al azar al no ser estadísticamente significativo.

Sin embargo, en nuestro caso la HbA1c se muestra superior para el diagnóstico de prediabetes que la GPA. Hay que considerar que ellos al comparar la HbA1c con los criterios diagnósticos clásicos lo hacen también con la glucemia a las 2h de la SOG.

Un estudio clave para poder contrastar con el nuestro al estar realizado con población del sur de España, como en nuestro caso, es el realizado por Bernal-López y colaboradores¹⁰⁶ con el objetivo de analizar las diferencias de prevalencia de DM y prediabetes utilizando ambos criterios, la GPA y la HbA1c.

Está realizado en 2.144 pacientes ambulatorios y observan como la proporción de sujetos con normogluemia es más elevada usando la GPA que la HbA1c, de 83,5% a 65%. Estos mismos resultados encontramos en nuestro estudio donde la proporción de individuos con normogluemia es mayor si atendemos al criterio de los niveles de GPA que de HbA1c, de un 65,9% frente a un 54,3% respectivamente.

Del mismo modo describen como a HbA1c detecta más casos de prediabetes, 32% frente a un 14,8%, y de DM, 3% frente a 1,7%. En nuestro estudio esto concuerda con el diagnóstico de prediabetes, donde la HbA1c diagnostica a un 35,9% frente a un 22,4% la GPA. Pero nuestros resultados no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos test para el diagnóstico de DM, siendo el diagnóstico de 11,7% por la GPA y de 9,9% por la HbA1c.

Describen dentro del grupo de nuevos diagnósticos de DM mediante la HbA1c que el 60,3% tienen GPA mayor de 126mg/dl, el 32% presentan niveles GPA entre 101-124mg/dl y el 7,7% tienen niveles normales de GPA.

Comparando con nuestra cohorte estas proporciones son del 40,9%, el 31,8% y el 27,3% respectivamente. También describen dentro del grupo con HbA1c normales que el 91,8% tienen niveles normales de GPA, el 8,1% tienen niveles GPA entre 101-124 mg/dl y sólo el 0,1% tienen GPA en rango diabético.

Esto varía con lo encontrado en nuestro estudio donde estas proporciones son del 80,2%, del 15,7% y del 4,1% respectivamente. La explicación puede ser que en nuestros pacientes los niveles de GPA son más elevados influido esto por las condiciones asociadas a la hospitalización. Cabe destacar que este estudio está hecho en Atención Primaria.

Otro estudio similar al nuestro pero realizado en Brasil por Cavagnoli G. y colaboradores¹⁰⁷, con 418 individuos en alto riesgo de DM, de los que un 80% de participantes de raza blanca, encuentran que hay pobre concordancia (kappa 22%) entre el diagnóstico de DM usando la HbA1c mayor o igual que 6,5% y los criterios basados en la glucemia plasmática, tanto la GBA o SOG. En nuestro trabajo esta concordancia es también baja (Kappa 30%).

Ellos diagnostican mediante tests glucémicos a un 23,1% y mediante HbA1c un 11,2%, nosotros a un 11,7% frente a un 9,9%. Para su cohorte el punto de corte de 6,1% es el que da un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DM y, como en nuestro estudio, el punto de corte de 6,5% presenta una alta especificidad pero una limitada sensibilidad lo que puede no ser suficiente para el diagnóstico de DM.

En el estudio ya mencionado previamente, realizado por Valentine NA. y colaboradores⁹⁶ en pacientes hospitalizados sin diagnóstico de DM, ven la

correlación entre el diagnóstico de DM usando una cifra de glucemia al azar mayor o igual a 200mg/dl y el diagnóstico basado en los niveles de HbA1c mayores o iguales a 6,5%. Calculan que en pacientes hospitalizados los niveles de glucosa mayores a 200 mg/dl para el diagnóstico tienen una sensibilidad del 28% y una especificidad del 98% presentando poca concordancia con el criterio de la HbA1c.

Los tests basados en glucemias plasmáticas pierden valor en situación de estrés como la que supone un ingreso, además de la dificultad para realizar y que tenga validez la SOG durante y en las características del ingreso. Esto ya es considerado por los autores⁹⁶ cuando describen la falta de colaboración de los pacientes para la realización de SOG, ya que colaboraba sólo el 27%. Esto puede ser responsable del menor número de diagnósticos mediante SOG, del 9%, frente al 12% de diagnósticos usando la HbA1c encontrando concordancia entre ambos criterios solo en 2 casos.

En esta línea de valorar la concordancia entre los criterios diagnósticos de DM, clásicos y recientes, Pinelli NR. y colaboradores¹⁰⁵ en el estudio ya citado por nosotros previamente y realizado en población árabe, describen que para el diagnóstico de DM en su cohorte, la HbA1c identifica correctamente como DM sólo a un 5% de los individuos diagnosticados como DM mediante SOG, a un 13% de los diagnosticados mediante GBA y a un 41% de los diagnosticados con ambos criterios siendo los coeficientes de correlación kappa entre HbA1c y diabetes y HbA1c y prediabetes bajos, de 20% y 5% respectivamente.

Esto mismo vemos en nuestra cohorte donde la concordancia para el diagnóstico de DM entre los 2 criterios es baja con un índice kappa del 30%.

En el estudio realizado por Kramer y colaboradores¹⁰⁰, también expuesto anteriormente, vemos que al analizar la concordancia entre la sensibilidad y especificidad de la HbA1c como test diagnóstico de DM tipo 2 comparándolo con los criterios clásicos de SOG y la GBA encuentran una concordancia pobre al igual que nosotros en nuestro estudio.

Esta concordancia es también baja, aunque mayor, cuando comparan con el diagnóstico de DM basado en el gold estándar que es presentar niveles de glucosa en plasma mayor o iguales a 200mg/dl tras 2h de la sobrecarga oral con glucosa (SOG) con un índice kappa del 10%. Al interpretar éstos datos hay que reseñar que su estudio no está hecho en pacientes hospitalizados por lo que no tiene la influencia del estrés agudo de la hospitalización sobre los niveles de glucemia plasmática.

Con los resultados obtenidos en nuestro trabajo creemos poder afirmar que la HbA1c aporta grandes ventajas a la hora de ser realizada sobre los tests glucémicos.

Son pocos los pacientes, entre los que precisan ingreso hospitalario en Medicina Interna, los que pueden colaborar para la realización de la prueba de SOG. Además los niveles de glucemia plasmáticos en ellos están falsamente elevados en esta situación de estrés agudo lo que invalida la interpretación de los tests glucémicos.

De este modo se pierde la oportunidad de acercamiento del individuo con el sistema sanitario que supone el ingreso para establecer el diagnóstico de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y, demorando de este modo, el tratamiento y la intervención a la hora de adoptar medidas de prevención tanto de la enfermedad como de sus complicaciones cardiovasculares.

4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y HEMOGLOBINA GLICADA. PREDIABETES.

En cuanto a la distribución de los FRCV recogidos en nuestra cohorte, los pacientes con DM presentan más prevalencia de HTA y DLP, con un perfil lipídico característico con predominio de TG, que los supuestamente no diabéticos.

Posteriormente hemos comprobado que, dentro de este último grupo al momento de su inclusión, los pacientes que posteriormente hemos clasificado en el grupo con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado son más hipertensos que los normoglucémicos, sumando éste hallazgo un aumento en su riesgo cardiovascular (RCV) además del que ya supone su condición de DM y prediabetes no conocida y beneficiándose así aún más de una intervención en este sentido.

Además la media de HbA1c en los HTA es de $6,58 \pm 1,45$ % y de $6,6 \pm 1,49$ % en los DLP, presentan niveles mayores de HbA1c frente a los no hipertensos.

En la línea de la prevención cardiovascular hemos diagnosticado a un 35,9% de individuos prediabéticos no conocidos los cuales presentan niveles medios de HbA1c de $5,99 \pm 0,21$ %.

Esta demostrado, ante los resultados de diferentes estudios realizados con este propósito y que vamos a discutir en este apartado, que la HbA1c predice la morbi-mortalidad cardiovascular tanto en individuos diabéticos como no diabéticos, evidencia que sugiere una relación continua entre las concentraciones de glucosa en sangre y el RCV.

En pacientes diabéticos Paynter NP y colaboradores¹⁰⁸ observan que el usar modelos para la predicción del RCV que incorporen los niveles de HbA1c mejora la predicción del riesgo en comparación con la consideración de la DM como equivalente de RVC.

Esto lo muestran tras analizar una población diabética formada por 24.671 mujeres y 11.280 hombres concluyendo que para las mujeres los modelos predictores del RCV que incluyen los niveles de HbA1c mejoran la potencia estadística sobre el modelo de equivalencia de riesgo que supone la enfermedad, mostrando además una mejor reclasificación. En los hombres también se observan estas mejoras pero sin alcanzar la significación estadística.

En cuanto a lo que ocurre en población no diabética en 2004 Khaw KT y colaboradores¹⁰⁹, buscando la asociación entre la HbA1c y la enfermedad cardiovascular y mortalidad, llevan a cabo un estudio con población europea no diabética.

En él siguen la evolución de la HbA1c y los FRCV y observan el desarrollo de episodios de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Los individuos con HbA1c menor al 5% tienen menor tasa de ECV y mortalidad.

Un aumento de la HbA1c de un punto porcentual se asoció con un aumento en el riesgo relativo de muerte por cualquier causa de 1,24 y 1,28 en hombres y mujeres respectivamente.

Estos riesgos son independientes de otros FRCV tales como la edad, el índice de masa corporal, el índice cintura-cadera, la TA sistólica, el colesterol plasmático, el tabaquismo y los antecedentes de ECV.

Dentro de la mortalidad observada en la muestra el 72% se dio en personas con concentraciones de HbA1c entre el 5 y el 6,9%. Plantean la necesidad de estudios para la intervención sobre los niveles de HbA1c en individuos no diabéticos.

Nosotros hemos diagnosticado, dentro de los pacientes supuestamente no diabéticos, por no presentar DM en su momento de inclusión, a un 35,9% de individuos prediabéticos no conocidos los cuales presentan niveles medios de HbA1c en $5,99 \pm 0,21\%$ y que se pueden beneficiar de este modo no sólo de la intervención dirigida a prevenir la DM sino de prevención de la morbimortalidad por ECV.

También realizado población no diabética son relevantes los datos obtenidos en el estudio realizado en población no diabética por Selvin E. y colaboradores⁸⁴ que demostró que los niveles de HbA1c fueron superiores a los niveles de GPA para la evaluación del riesgo a largo plazo de desarrollar ECV, especialmente para los valores de HbA1c por encima del 6%.

Así como que la HbA1c se asocia con enfermedad cardiovascular y muerte, incluso tras ajustar por glucemia basales normales. Este estudio fue diseñado para caracterizar y comparar las relaciones entre los valores de HbA1c y glucemia basal y el riesgo de aparición de DM y otros eventos cardiovasculares a largo plazo.

Un dato clave de este estudio es que hasta entonces eran pocos los datos de los que se disponían sobre los valores de HbA1c en individuos sin un diagnóstico de DM y sobre el impacto de éstos a muy largo plazo. Se trata de un estudio con gran potencia estadística al estar realizado con 15.792 individuos que forman la comunidad de adultos no diabéticos del estudio ARIC.

En éste estudio se evidenció, como hemos referido previamente, que la HbA1c se asocia con ECV y muerte recomendándose que las personas con valores mayores de HbA1c mayores de 5,7% y menores de 6,5% reciban intervención sobre su estilo de vida y prevención de DM ya que se comprobó que la incidencia acumulada en 15 años para el diagnóstico de DM fue acorde con el nivel basal de HbA1c como se expuso al inicio de la discusión, añadiendo estos datos evidencia al uso de la HbA1c como prueba de diagnóstica para prediabetes y DM.

Así mismo se debe de prestar especial atención en ellos a la detección de FRCV debido a que se demuestra que estos individuos tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y cerebrovascular.

No hubo interacción entre el género o la raza con los niveles de HbA1c para cualquier objetivo analizado; ni para DM, ni para enfermedad coronaria, cerebrovascular ni muerte.

Concluyen en éste estudio que la HbA1c parece ser superior que la glucemia para caracterizar el RCV en personas no diabéticas y a largo plazo.

Si atendemos al aumento en el RCV que supone el estado de prediabetes los resultados de nuestro estudio apoyan esta afirmación ya que vemos como los niveles de HbA1c identifican a un 35,9% de pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad mientras que la glucemia basal identifica a un número inferior, un 22,4%, siendo este hallazgo estadísticamente significativo. En todo caso una sola medida de la HbA1c proporciona mucha más información y es un examen mucho más fiable en términos pronósticos.

Queda demostrado que la HbA1c sirve para identificar a individuos con alto RCV así como que es criterio diagnóstico, el presentar niveles entre 5,7 y 6,4%, de estado de prediabetes con aumento del riesgo de presentación de DM tipo 2 a corto y largo plazo.

En nuestro estudio hemos visto que de nuestra población sin DM conocida atendiendo al criterio de la GPA, el 22,4% son prediabéticos, ascendiendo esta proporción al 35,9% si nos guiamos por los niveles de HbA1c lo que supone que el uso de la HbA1c como marcador del estado de la homeostasis de la glucemia en nuestros pacientes supone un paso cualitativo importante a la hora de llevar a cabo estrategias de prevención de la enfermedad, tanto DM como ECV.

Este dato coincide con los resultados de otros estudios tales como el realizado por Akermann RT y colaboradores¹¹⁰ en 2011 donde ven que el punto de corte de HbA1c en 5,7% identifica a un 41,3% de los adultos en riesgo de DM frente al 33,5% que identifica el presentar niveles de GPA entre 110-125 mg/dl.

Hay otros datos con los que no concuerdan nuestros hallazgos como los del estudio realizado por Lorenzo C. y colaboradores¹¹¹ en el que, estudiando a la cohorte del estudio de insulina resistencia y arterioesclerosis (IRAS), encuentran que los test glucémicos, tanto la GPA como la SOG, identifican respectivamente a un 69,1% y a un 59,5% de individuos prediabéticos, frente a un 23,6% que identifica la HbA1c.

Este estudio está hecho con determinaciones de HbA1c tomadas entre 1992 y 1994, previas por tanto a la estandarización de la técnica, lo que hace menos fiable sus mediciones. Esto, junto a la intervención de diferentes etnias en su estudio, hace que sea poco comparable a nuestros resultados.

A la ventaja que obtenemos de los resultados de nuestro estudio en cuanto al uso de la HbA1c como criterio diagnóstico de prediabetes sumamos la facilidad en la determinación de la HbA1c frente a la dificultad de asegurar la realización e interpretación correcta de los tests glucémicos en pacientes ingresados para que estos sean aceptados de forma fiable.

De este modo, al simplificar el test, se podrían mejorar los esfuerzos de prevención de la DM mediante un incremento sustancial en el número de diagnósticos.

Además queda demostrado que una única medición de la HbA1c proporciona mucha más información y es un examen mucho más fiable en términos pronósticos para caracterizar el RVC en individuos no diabéticos a largo plazo.

5. CONCLUSIÓN DE LA DISCUSIÓN

Tras la literatura analizada, y a modo de resumen, tenemos que señalar que de entre los criterios diagnósticos de DM aceptados por las diferentes Sociedades , dado el poco tiempo transcurrido desde su implantación para el diagnóstico, aún no se conoce aún de forma generalizada el valor diagnóstico de la HbA1c en las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

Por otra parte parece más clarificada su aportación a la identificación de individuos en alto riesgo de desarrollar DM y otras ECV.

Nuestro trabajo pretende aportar datos de nuestra experiencia clínica en esta línea de investigación. Hemos visto como aplicando el criterio de que cifras de HbA1c mayores o iguales a 6.5% son diagnósticas de DM nos encontramos que el 9.9%, 22, de nuestros pacientes sin historia previa son diagnosticados como diabéticos mientras que el 30%, 67 pacientes, tienen valores en rango prediabético con alto riesgo de desarrollo de la enfermedad diabética.

Del mismo modo, hemos identificado como el punto de corte de HbA1c de 5,7% tiene una sensibilidad del 90% para discriminar entre un individuo diabético y no diabético independientemente de cual sea su edad, de modo que, si un paciente no diabético presenta en el ingreso valores de HbA1c mayores o iguales a 5,7%, seguramente sea diabético, y si es menor de 5,7% probablemente no lo sea.

Así mismo el VPP del test de HbA1c como diagnóstico de DM tiene un VPP del 85%, lo que significa que cuando decimos que un individuo de nuestra cohorte, al presentar valores de HbA1c mayores o iguales a 6,5%, es diabético tenemos un 85% de probabilidad de que realmente lo sea.

Observamos que, con una técnica sencilla y a nuestro alcance, como es la medición de la HbA1c en nuestros pacientes, un porcentaje considerable de éstos se benefician de una mejor clasificación diagnóstica y de la consiguiente actitud terapéutica dirigida al inicio del tratamiento de la DM y así como al abordaje de medidas para la prevención de sus complicaciones ya que no podemos olvidar que cualquier actuación de screening se debe acompañar de las medidas oportunas de seguimiento.

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En cuanto a las limitaciones de la técnica de medida en nuestro estudio se ha utilizado, como ha quedado expuesto en el apartado de pacientes y métodos, la cromatografía líquida de alta eficiencia considerada gold estándar actual mediante la cual se controlan factores considerados como limitantes en determinados estudios tales como la presencia de anemia o hemoglobinopatías.

Otro factor que sí hay que considerar a la hora de interpretar los resultados es el antecedente de transfusión sanguínea reciente ya que ésta invalida la HbA1c al no poder ser interpretada como la real del paciente.

Hay que considerar que, una proporción de misma, que variará según las demandas transfusionales, sería del donante del cual desconocemos su proceso de glicación. Es preferible considerar este antecedente desde el comienzo y, en caso de precisar el paciente transfusión, es recomendable que la toma de la muestra sea previa a la transfusión.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no se ha recogido, a priori, el antecedente de transfusiones de los individuos de la cohorte, si bien es cierto que a posteriori podemos afirmar que ninguno de los 22 casos que han sido diagnosticados de DM mediante la HbA1c han sido transfundidos en los meses previos a la extracción. Y, tras observar esto, en cuanto al resto de la cohorte parece improbable que la incidencia de transfusiones haya sido de la magnitud suficiente, tanto en número como en cantidad hemática transfundida, para intervenir modificando la significación de los resultados.

En cuanto a los criterios de inclusión, los pacientes que han iniciado el estudio en el brazo de los diabéticos lo han hecho así basándonos en el diagnóstico previo del paciente y que nosotros hemos recogido de su historia clínica, sin haber establecido nosotros el mismo.

Del mismo modo, cuando hablamos de VPP de la HbA1c para el diagnóstico de DM en nuestros pacientes hay que reseñar que está calculado con la prevalencia de DM de nuestra cohorte, que es bastante más elevada que en la población general, hecho que limita la validez externa de nuestro estudio si bien le confiere validez interna para nuestra práctica clínica.

Otra limitación de nuestro trabajo es que, al no haber seguimiento a largo plazo de los pacientes, no hemos podido valorar el inestimable papel de la HbA1c como herramienta de detección y desarrollo, no solo de DM, sino de complicaciones cardiovasculares y muerte. En este sentido sí hemos adoptado medidas de prevención de la misma en los pacientes identificados como de alto riesgo con el objeto de impedir el desarrollo de la morbi-mortalidad asociada.

VII. CONCLUSIONES

1. La hemoglobina glicada puede ser considerada un buen test diagnóstico de Diabetes Mellitus en nuestra cohorte de pacientes ingresados en Medicina Interna, pues con el valor de hemoglobina glicada de 6,5%, recomendado por las diferentes Sociedades Científicas para el diagnóstico, se obtiene un valor predictivo positivo del 85%.

2. Los niveles de hemoglobina glicada diagnostican “de novo” como diabéticos al 9,9% de los pacientes que ingresan en Medicina Interna por cualquier causa, siendo por lo tanto ésta la prevalencia de DM no conocida en nuestra cohorte. Del mismo modo identifican a un 35,9% de pacientes como de alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

3. Dentro del grupo sin Diabetes Mellitus conocida al momento de su inclusión, los pacientes con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado son más hipertensos que los normoglucémicos. Este hallazgo se suma a su condición de Diabetes y prediabetes no conocida aumentando su riesgo cardiovascular. De este modo se apoya el valor de la hemoglobina glicada en la cuantificación del riesgo cardiovascular.

4. La medición de la hemoglobina glicada en los pacientes que ingresan en Medicina Interna nos permite adoptar medidas tanto terapéuticas como preventivas de la enfermedad diabética y de las complicaciones derivadas de la hiperglucemia crónica mantenida.

VIII. REFERENCIAS

¹ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9. Erratum in: *Diabetes Care*.2010 Apr;33(4):e57.

² Campuzano-Maya G, Latorre-Sierra G. HbA1c in the diagnosis and management of diabetes. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 211-241.

³ American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for developing a Diabetes Mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 2011; 12 (Suppl 2)

⁴ Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Manoharan M, Vijay V. Impacts of urbanisation on the lifestyle and on the prevalence of diabetes in native Asian Indian population. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999 Jun;44(3):207-13.

⁵ Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes.*Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1249-57.

⁶ McKenney RL, Short DK. Tipping the balance: the pathophysiology of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surg Clin North Am*. 2011 Dec;91(6):1139-48

⁷ Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4-14.

⁸ Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* 2012 Nov 38 (11):602-606.

⁹ González EL, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LA. Trends in the prevalence and incidence of diabetes in the UK: 1996-2005. *J Epidemiol Community Health*.2009 Apr;63(4):332-6. Epub 2009 Feb 24. Erratum in: *J Epidemiol Community Health*.2009 Oct;63(10):864.

¹⁰ Mayer-Davis EJ, Beyer J, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino R Jr, Imperatore G, Lawrence JM, Liese AD, Liu L, Marcovina S, Rodriguez B; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in African American youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009 Mar;32 Suppl 2:S112-22.

¹¹ Liu LL, Yi JP, Beyer J, Mayer-Davis EJ, Dolan LM, Dabelea DM, Lawrence JM, Rodriguez BL, Marcovina SM, Waitzfelder BE, Fujimoto WY; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Type 1 and Type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009 Mar;32 Suppl 2:S133-40.

¹² Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2130-5.

¹³ 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 Sep;44 Suppl 2:S14-21.

¹⁴ Fuller JH, Elford J, Goldblatt P, Adelstein AM. Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem. *Diabetologia*. 1983 May;24(5):336-41.

¹⁵ DECODE Study Group. Age and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):61-9.

¹⁶ Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. [Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population]. *Med Clin (Barc)*. 2007 Sep 15;129(9):352-5. Review. Spanish. Erratum in: *Med Clin (Barc)*. 2007 Oct 27;129(15):599.

¹⁷ Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med*. 2003 Nov;20(11):904-8.

¹⁸ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan; 55(1):88-93.

¹⁹ Ruiz Ramos M, Escolar-Pujolar, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La Diabetes Mellitus en España: mortalidad, prevalencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit* 2006;20(Supl 1):15-24.

²⁰ Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 679–92.

²¹ Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Care* 2010; 33: 293–97.

²² Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011 Jul 9;378(9786):169-81.

²³ Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; 42: 579–89.

²⁴ VI. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40: 638–45.

²⁵ Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42: 105–16.

²⁶ Pettitt DJ, Lawrence JM, Beyer J, et al. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 2126–30

²⁷ Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, Bhat DS, Naik SS, Coyaji KJ, Joglekar CV, Joshi N, Lubree HG, Deshpande VU, Rege SS, Fall CH. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008 Jan;51(1):29-38. Epub 2007 Sep 13.

²⁸ Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lamichhane AP, et al. Breast-feeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic groups: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31: 470–75.

²⁹ Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev* 2008; 9 (suppl 1): 48–52.

³⁰ Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 671–81.

³¹ Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 135–62.

³² Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010; 33: 2277–84.

³³ Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 May;5(5):253-61.

³⁴ Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. *JAMA*. 2008 Mar 12;299(10):1185-7.

³⁵ DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-194.

³⁶ Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell*. 2000;6(1):77-86.

³⁷ Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443: 289–95.

³⁸ Nolan CJ, Prentki M. The islet β -cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 285–91.

³⁹ Meier JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Holst JJ, Nauck MA. Suppression of glucagon secretion is lower after oral glucose administration than during intravenous glucose administration in human subjects. *Diabetologia* 2007; 50: 806–13.

⁴⁰ Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2010; 54: 10–18.

⁴¹ Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2010; 54: 10–18.

⁴² Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509–17.

⁴³ Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367–77

⁴³ International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676-82.

⁴⁵ Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1183-97.

⁴⁶ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun12;358(24):2545-59.

-
- ⁴⁷ Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease-preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001 Sep;44(9):1118-20.
- ⁴⁸ Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3160-7.
- ⁴⁹ International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327-34. Epub 2009 Jun 5.
- ⁵⁰ Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 Jul;15(7):815-9.
- ⁵¹ Kahn C, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R. *Diabetes Mellitus*. 14^a edición. Adis Interacional ediciones médicas. 2006.
- ⁵² Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002 Jan;40(1):78-89.
- ⁵³ Jenkins M, Ratnaik S. Capillary electrophoresis of hemoglobin. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Jun;41(6):747-54.
- ⁵⁴ Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1971 Feb 18;284(7):353-7.

⁵⁵ Fitzgibbons JF, Koler RD, Jones RT. Red cell age-related changes of hemoglobins A1a+b and A1c in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1976; 58: 820-824

⁵⁶ The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.

⁵⁷ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602.

⁵⁸ Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Wilke AL, Rohlfing CL, Wians FH Jr, Jacobson JM, Zellmer V, Goldstein DE. Interlaboratory standardization of measurements of glycohemoglobins. *Clin Chem*. 1992 Dec;38(12):2472-8.

⁵⁹ Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1473-8. Epub 2008 Jun 7. Erratum in: *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):207.

⁶⁰ Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2007 Apr;24(4):333-43. Erratum in: *Diabet Med*. 2007 Sep;24(9):1054

⁶¹ 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 Jul;93(7):2447-53.

⁶² Alsema M, Vistisen D, Heymans MW, Nijpels G, Glümer C, Zimmet PZ, Shaw JE, Eliasson M, Stehouwer CD, Tabák AG, Colagiuri S, Borch-Johnsen K, Dekker JM; DETECT-2 collaboration. The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance (DETECT-2) update of the Finnish diabetes risk score for prediction of incident type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1004-12.

⁶³ Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(1-2):37-40

⁶⁴ Leters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem*. 2010 Jan;56(1):44-52.

⁶⁵ Delaronde S. Barriers to A1C testing among a managed care population. *Diabetes Educ*. 2005 Mar-Apr;31(2):235-9.

⁶⁶ Agus MS, Alexander JL, Wolfsdorf JJ. Utility of immediate hemoglobin A1c in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2010 Nov;11(7):450-4.

⁶⁷ Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2:S184-90.

⁶⁸ Bloomgarden ZT. A1C: recommendations, debates, and questions. *Diabetes Care*. 2009 Dec;32(12):e141-7.

⁶⁹ McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1259-64

⁷⁰ Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Nathan DM. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2008 Oct;31(10):1991-6

⁷¹ Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Mohan V, Shaw JE, Tabák AG, Vistisen D. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):580-2

⁷² Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 2004;112(3):126-8.

⁷³ Selvin E, Zhu H, Brancati FL. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):828-33.

⁷⁴ Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Grande C, Pallardo LF. Non-glycemic-dependent reduction of late pregnancy A1C levels in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1579-80.

⁷⁵ Szymezak J, Lavalard E, Martin M, Leroy N, Gillery P. Carbamylated hemoglobin remains a critical issue in HbA1c measurements. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(5):612-3.

⁷⁶ De Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999 Aug;42(8):926-31.

⁷⁷ Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):518-23

⁷⁸ Mazurek JA, Hailpern SM, Goring T, Nordin C. Prevalence of Hemoglobin A1c Greater Than 6.5% and 7% among Hospitalized Patients without Known Diagnosis of Diabetes at Urban Inner City Hospital. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1344-1348.

⁷⁹ En <http://www.ngsp.org/certified.asp>. Accedido por última vez 24/02/2012.

⁸⁰ Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002 Jan;40(1):78-89.

⁸¹ Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 May 1;3(3):446-51

⁸² 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 Jul;93(7):2447-53.

⁸³ Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):800-11.

⁸⁴ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.

⁸⁵ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7.

⁸⁶ Carral F, Olveira G, Aguilar M, Ortego J, Gavilán I, Doménech I, Escobar L. Hospital discharge records under-report the prevalence of diabetes in inpatients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003 Feb;59(2):145-51.

⁸⁷ Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care.* 2003 Sep;26(9):2604-8.

⁸⁸ Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care.* 1998 Feb;21(2):246-9.

⁸⁹ Lankisch M, Füh R, Gülker H, Lapp H, Bufe A, Haastert B, Martin S, Rathmann W. Screening for undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2008 Oct;97(10):753-9.

⁹⁰ Wexler DJ, Nathan DM, Grant RW, Regan S, Van Leuvan AL, Cagliero E. Prevalence of elevated hemoglobin A1c among patients admitted to the hospital without a diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4238-44.

⁹¹ Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RM. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest.* 2004 Sep;126(3):879-87.

⁹² Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, Nawaz H. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1064-8.

-
- ⁹³ Krebs JD, Robinson GM, Smith RB, Toomath RJ. Follow up testing of hyperglycaemia during hospital admission: combined use of fasting plasma glucose and HbA1c. *N Z Med J.* 2000 Sep 8;113(1117):379-81.
- ⁹⁴ Mazurek JA, Hailpern SM, Goring T, Nordin C. Prevalence of hemoglobin A1c greater than 6.5% and 7.0% among hospitalized patients without known diagnosis of diabetes at an urban inner city hospital. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1344-8
- ⁹⁵ Valentine NA, Alhawassi TM, Roberts GW, Vora PP, Stranks SN, Doogue MP. Detecting undiagnosed diabetes using glycated haemoglobin: an automated screening test in hospitalised patients. *Med J Aust.* 2011 Feb 21;194(4):160-4.
- ⁹⁶ Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2010 Oct;33(10):2190-5.
- ⁹⁷ Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):562-8.
- ⁹⁸ Tay TL, Foo JP, Tan E, Chen R, Khoo J, Soh SB, Au V, Cho LW. HbA1c may not be a sensitive determinant of diabetic status in the elderly. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 May;92(2):e31-3.
- ⁹⁹ Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):101-3.
- ¹⁰⁰ Kirk JK, Passmore LV, Bell RA, Narayan KM, D'Agostino RB Jr, Arcury TA, Quandt SA. Disparities in A1C levels between Hispanic and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008 Feb;31(2):240-6.

¹⁰¹ Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KM, Geiss L, Eberhardt M, Flegal KM. Distribution of HbA(1c) levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1326-30.

¹⁰² McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):352-5.

¹⁰³ Herman WH, Dungan KM, Wolfenbittel BH, Buse JB, Fahrback JL, Jiang H, Martin S. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1689-94.

¹⁰⁴ Pinelli NR, Jantz AS, Martin ET, Jaber LA. Sensitivity and specificity of glycosylated hemoglobin as a diagnostic test for diabetes and prediabetes in Arabs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):E1680-3.

¹⁰⁵ Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, Sachdeva N, Bhadada SK, Walia R. Utility of glycosylated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2832-5.

¹⁰⁶ Bernal-Lopez MR, Santamaría-Fernandez S, Lopez-Carmona D, Tinahones FJ, Mancera-Romero J, Peña-Jimenez D, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio AJ, Cuesta-Muñoz AL, Serrano-Rios M, Gomez-Huelgas R. HbA(1c) in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. *Diabet Med*. 2011 Nov;28(11):1319-22.

¹⁰⁷ Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA(1c) measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):31-5.

¹⁰⁸ Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, Gaziano JM, Ridker PM, Cook NR. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs diabetes as a high-risk equivalent. *Arch Intern Med*. 2011 Oct 24;171(19):1712-8.

¹⁰⁹ Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):413-20.

¹¹⁰ Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Prev Med*. 2011 Jan;40(1):11-7.

¹¹¹ Lorenzo C, Wagenknecht LE, Hanley AJ, Rewers MJ, Karter AJ, Haffner SM. A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2104-9.