



CRITERIOS ACTUALES DIAGNOSTICOS DE DIABETES MELLITUS Y OTRAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

María Luisa Granada Ybern, Jaume Barallat Martínez de Osaba

Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

INTRODUCCIÓN

El término diabetes mellitus engloba una serie de trastornos metabólicos de etiología múltiple que se caracterizan por cursar de forma crónica con hiperglucemia. Ésta puede deberse a defectos en la secreción de insulina, a una disminución de su acción o a una combinación de ambos fenómenos. Sus principales consecuencias a largo plazo son la enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas) y la enfermedad macrovascular (coronaria, arterial periférica, cerebrovascular).

La diabetes mellitus es una enfermedad frecuente cuya prevalencia a nivel mundial ha ido aumentando en las últimas décadas afectando actualmente a aproximadamente 250 millones de individuos. En España, datos publicados en 2012 muestran que casi un 30 % de la población presenta algún tipo de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, que la prevalencia de diabetes mellitus global corregida por edad y sexo es del 13,8 % (Intervalo de confianza (IC) del 95 %: 12,8 - 14,7 %) y que prácticamente la mitad de los afectados desconocían el diagnóstico: 6,0 % del total de la población (IC 95 %: 5,4 - 6,7 %).

CLASIFICACIÓN

Actualmente la clasificación de la diabetes mellitus se basa en criterios etiológicos. En muchos casos la asignación de un paciente a un subgrupo diagnóstico concreto no es sencilla, por lo que se prioriza el estudio correcto de su patogénesis y el posible tratamiento.

Asimismo, independientemente la etiología, cada paciente puede ser diagnosticado en diferentes estadios de la enfermedad, en función de su capacidad para regular la glucemia, desde alteraciones leves hasta estados de total dependencia a insulina.

Los grupos etiológicos principales de diabetes mellitus son los siguientes:

- Diabetes Tipo 1: Supone un 5-10 % del total de los casos. Se desencadena debido a la destrucción de la célula β pancreática, que da lugar a un déficit absoluto de insulina. En general comienza como un trastorno autoinmune. En un 90 % de los casos se observan anticuerpos frente a glutamato decarboxilasa (anti-GAD), tirosin fosfatasas (anti-IA2), antiinsulina o antiislotos pancreáticos (ICAs) en el momento del diagnóstico, que generalmente se produce en la infancia, aunque también puede darse a edades más avanzadas. La enfermedad debuta de forma clásica con hiperglucemia marcada, que puede llegar a cetoacidosis. Los pacientes suelen presentar un déficit severo de insulina endógena (detectable por la disminución de la concentración plasmática de péptido C).

-Diabetes Tipo 2: Este es el tipo de diabetes más frecuente, alcanzando, según la población estudiada, hasta un 90 % de los casos totales. Se debe a diferentes combinaciones de insulinerresistencia e insulopenia. Su inicio suele darse en la edad adulta y generalmente coexiste con varios factores de riesgo, entre los que destaca la obesidad, el sedentarismo o la dislipemia. El desarrollo de la enfermedad suele ser insidioso y generalmente cursa de manera asintomática en sus fases iniciales, por lo que se puede tardar años en alcanzar un diagnóstico, al que se llega frecuentemente debido a algunas de las complicaciones asociadas. En este tipo de paciente es poco frecuente un debut de la enfermedad con cetoacidosis y es muy importante el diagnóstico bioquímico.

Diabetes Gestacional: Se define como diabetes gestacional aquella intolerancia a la glucosa detectada durante el embarazo. La detección de esta patología es importante tanto para la salud materna como para el correcto desarrollo fetal. En la actualidad, los grupos internacionales de consenso consideran que las mujeres de alto riesgo que cumplen los criterios estándar de diabetes en su primera visita prenatal pueden clasificarse como diabéticas "no gestacionales".

-Otros tipos de Diabetes: Este grupo engloba un grupo heterogéneo de causas de diabetes mellitus que va desde formas poco frecuentes debidas a defectos genéticos monogénicos, como las diabetes tipo MODY (del inglés Maturity Onset Diabetes of the Young) o la diabetes lipoatrófica, a formas secundarias a otras patologías, como determinados tipos de endocrinopatías (síndrome de Cushing, glucagonoma...), infecciones (rubeola, citomegalovirus...) o neoplasias. Por último el origen puede ser iatrogénico, por ejemplo debido a la administración crónica de glucocorticoides o de agonistas beta-adrenérgicos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad el diagnóstico de la diabetes mellitus se basa en tres pilares fundamentales: la determinación de la glucemia en ayunas, el test de sobrecarga oral de glucosa y la fracción de hemoglobina A1c (Tabla 1). Si el paciente presenta clínica característica (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) la presencia de hiperglucemia (valor ≥ 200 mg/mL) se considera un criterio diagnóstico suficiente. En los otros supuestos si el individuo asintomático es necesario confirmar la alteración de cualquiera de las magnitudes analizadas en una segunda ocasión. Cuando la

concentración de glucosa en ayunas no permite excluir o establecer diagnóstico de diabetes se recomienda realizar la prueba de sobrecarga oral, cuya interpretación se describe en la Tabla 2.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

1. HbA1c $\geq 6,5$ %. Realizada con un método certificado por la NGSP y estandarizado según la IFCC	O
2. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	O
3. Glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa (75 g glucosa anhidra) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	O
4. En pacientes con síntomas clínicos o crisis hiperglucémica una glucemia al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	

NGSP: National glycohemoglobin standardization program

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry

	Prueba	Concentración de glucosa
Normalidad	Ayuno	< 110 mg/dL (< 6,1 mmol/L)
	2 h SOG	< 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)
Alt. Glucemia en ayunas	Ayuno	≥ 110 - < 126 mg/dL $\geq 6,1$ - < 7,0 mmol/L)
	2 h SOG	< 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)
Intolerancia a la Glucosa	Ayuno	< 110 mg/dL (< 6,1 mmol/L)
	2 h SOG	≥ 140 - < 200 mg/dL ($\geq 7,8$ - < 11,1 mmol/L)
Diabetes Mellitus	Ayuno	≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L)
	2 h SOG	≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)

Tabla 2. Interpretación de la prueba de sobrecarga oral de glucosa.

Debido a las características especiales de la diabetes gestacional el diagnóstico de ésta se realiza mediante un procedimiento ligeramente distinto. Existe una falta de consenso internacional en los criterios para diagnosticar la diabetes gestacional. En nuestro país se realiza un procedimiento que consta de dos pasos. Primero se lleva a cabo una prueba de cribado mediante el test de O' Sullivan, consistente en la determinación de la glucemia tras la administración de 50 gramos de glucosa oral. Esta prueba no requiere estar en ayunas. Un resultado superior a 140 mg/dL identifica las mujeres con riesgo de padecer diabetes gestacional con una sensibilidad del 80 %. En ese caso se realiza una segunda prueba diagnóstica de tolerancia en la que se administran 100 gramos de glucosa y se realizan extracciones de sangre basal y cada hora, durante 3 horas. Se alcanza el diagnóstico si se sobrepasa cualquiera de los siguientes puntos de corte: 105 mg/dL (basal), 190 mg/dL (1h); 160 mg/dL (2h) 145 mg/dL (3h) que son los establecidos por el NDDG (National Diabetes Data Group).

Riesgo aumentado de Diabetes

Desde 1997 diferentes sociedades y autores han incidido en la importancia de un subgrupo de pacientes clasificables como "pre-diabéticos". Se considera que estos individuos, a pesar de no cumplir los criterios diagnósticos de la enfermedad, son más proclives a desarrollarla y pueden beneficiarse de un control más exhaustivo que el de la población normal, así como de algunas de las medidas dietéticas y de regulación de la actividad física recomendadas. Existen 2 situaciones de riesgo aumentado de diabetes:

- **1. Alteración de la Glucemia en Ayunas** que según los criterios de la OMS se observa cuando la concentración de glucosa en plasma en ayunas está comprendida entre 110 y 126 mg/dL (6,1 - 7,0 mmol/L).

- **2. Intolerancia a la Glucosa Oral** cuando a las 2 horas tras un test de sobrecarga se obtienen concentraciones de glucosa entre 140 y 200 mg/dL (7,8 - 11,1 mmol/L).

Recientemente este tipo de subgrupos ha ido ganando importancia, hasta llegar al punto de que algunas asociaciones prestigiosas han reducido su punto de corte diagnóstico para la alteración de la glucemia en ayunas.

diferencias entre las recomendaciones de la ADA y de la OMS en el diagnóstico de la diabetes mellitus

Las guías de consenso más utilizadas para el diagnóstico de la diabetes mellitus son la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la de la *American Diabetes Association* (ADA). La principal diferencia entre los criterios de ambas estriba en la recomendación de realizar o no la prueba de sobrecarga en el diagnóstico clínico en los pacientes con una glucosa al azar entre 5,5 y 11,1 mmol/L o con glucemia en ayunas inferior a 7,0 mmol/L.

La ADA recomienda realizar el diagnóstico de diabetes en función de los resultados obtenidos con la glucemia en ayunas, dejando la prueba de sobrecarga oral como herramienta en el contexto de trabajos de investigación. La OMS en cambio recomienda realizar la prueba de sobrecarga oral en el ámbito clínico cuando la concentración de glucosa no permite excluir o establecer diagnóstico de diabetes, aunque acepta utilizar la concentración de glucemia en ayunas en grandes estudios epidemiológicos.

Recientemente la ADA modificó el intervalo de normalidad de la población disminuyendo el margen superior de glucemia en ayunas de 110 mg/dL (6,1 mmol/L) a 100 mg/dL (5,6 mmol/L), cambiando así también el criterio para la alteración de la glucemia en ayunas.

Asimismo la ADA ha incorporado las fracciones de HbA1c entre el 5,7 y el 6,4 % como indicativas de estatus pre-diabético, aunque la OMS todavía no se pronuncia en este aspecto, a la espera de mayor evidencia científica.

Teniendo en cuenta estas discrepancias y el constante debate en cuanto a estudios publicados, la revisión de los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus no puede darse por concluida.

3. Recomendaciones para el Laboratorio clínico

3.1. Medida de la glucemia

Dado que el diagnóstico de la diabetes mellitus se basa en la determinación de la concentración de glucosa en sangre, es importante tener en cuenta ciertas recomendaciones preanalíticas y analíticas:

Condiciones preanalíticas:

Para la determinación de la glucemia basal o en ayunas es necesario que el individuo no ingiera alimentos durante al menos las 8 horas previas a la extracción. La sangre se debe obtener por la mañana, pues las concentraciones de glucosa siguen un ritmo circadiano con concentraciones más bajas durante la tarde. Asimismo hay que considerar que las concentraciones de glucosa en sangre total disminuyen con intensidad variable por efecto de la glicólisis, en un promedio del 5-7 % [\sim (0,6 mmol/L (10 mg/dL))] por hora. Este efecto puede atenuarse inhibiendo las enolasas con fluoruro sódico, solo o asociado a un anticoagulante (EDTA, citrato, oxalato, heparina litio), aunque esta medida, siendo útil para estabilizar la concentración de glucosa en sangre total a largo plazo, no evita el declive en la primera hora y no es efectiva frente a la glicólisis debida a leucocitosis importante. La estabilidad de la concentración de glucosa en suero no hemolizado estéril es de 8 horas a 25 °C y de 72 horas a 4 °C. Se recomienda determinar la glucosa en plasma. El intervalo de referencia para la concentración de glucosa en plasma varía con la edad. Cabe destacar que los puntos de corte utilizados para el diagnóstico no coinciden con el límite superior de dicho intervalo.

3.1.2. Condiciones analíticas:

Se recomienda realizar la determinación de glucosa mediante un método enzimático en un laboratorio acreditado.

La variabilidad biológica es mayor que la variabilidad analítica. Los coeficientes de variación (CVs) intra e interindividual en las concentraciones de glucemia en ayunas son de 4,8 a 6,1 % y de 7,5 a 7,8 % respectivamente. Los objetivos deseables basados en la variación biológica en la medida de la concentración de glucosa son: imprecisión analítica $\leq 2,9$ %, inexactitud $\leq 2,2$ % y error total $\leq 6,9$ %.

3.2. Prueba de sobrecarga oral de glucosa (en pacientes no embarazadas)

3.2.1. Selección del paciente:

Si la glucemia en ayunas es inferior a 5,6 mmol/L (plasma venoso) es improbable que el paciente sea diabético y la prueba puede no ser necesaria. Asimismo, en pacientes sintomáticos y glucemias en ayunas superiores a 7,0 mmol/L (126 mg/dL) y en casos de hiperglucemia grave y descompensación metabólica en niños no se debe realizar la prueba. Tampoco es recomendable durante un proceso agudo febril, en el periodo posquirúrgico o si se están tomando de manera temporal fármacos que alteran la tolerancia a la glucosa, como por ejemplo algunos antibióticos, glucocorticoides, diuréticos etc.

3.2.2. Preparación del paciente:

Durante los tres días previos a la prueba el paciente debe seguir una dieta libre (que contenga al menos 150 g/día de hidratos de carbono) y realizar la actividad física habitual. El día de la prueba debe permanecer en ayunas desde la noche anterior. Durante este periodo solamente se permite beber agua. Si el paciente está en tratamiento crónico con algún fármaco que afecta la tolerancia a la glucosa, deberá registrarse.

3.2.3. Realización de la prueba:

El test debe hacerse por la mañana. A lo largo de éste debe evitarse la realización de ejercicio, no se permite fumar aunque si se permite beber agua. Se realiza una extracción de sangre basal. Si la glucemia es inequívocamente elevada (supera en más de 1 mmol/L el valor diagnóstico según la OMS 1999), la prueba debe suspenderse.

3.3 Medida de la hemoglobina glicosilada A1c

En la actualidad se ha documentado el uso de al menos 100 métodos para la determinación de HbA1c. Actualmente los resultados se expresan en unidades estandarizadas frente al NGSP (National glycohemoglobin standardization program) y a la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Ambas organizaciones han realizado un gran esfuerzo para la obtención de

métodos comparables y la utilización de técnicas de referencia. El NGSP toma como referencia los resultados obtenidos en el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) determinados por un método de HPLC de intercambio catiónico y se expresan en porcentaje (%). En 2001 la IFCC aprobó como métodos de referencia la HPLC/MS con ionización de electrospray y la HPLC/Electroforesis capilar, en ambos casos usando un mismo estándar de referencia y se pueden expresar en % o en mmol/mol. Tanto la ADA como la OMS exigen que para su utilización diagnóstica la HbA1c se determine mediante un método estandarizado. En la práctica clínica habitual, el método más extendido es la HPLC.

Ecuación “master”, que relaciona los valores de NGSP e IFCC:

Los resultados obtenidos mediante la estandarización del NGSP y la IFCC se pueden correlacionar mediante la siguiente fórmula, denominada generalmente “ecuación master”:

$$\text{NGSP \%} = (0,915 \times \text{IFCC \%}) + 2,15 \%$$

Condiciones preanalíticas:

La HbA1c se determina en sangre total, generalmente utilizando tubos con EDTA, aunque esto puede variar según las especificaciones concretas del método. Se considera que los especímenes son estables hasta una semana si se conservan refrigerados a 4° C.

Los objetivos deseables en la determinación de la concentración de HbA1c son: Coeficiente de variación intralaboratorio ≤ 2 % e interlaboratorios < 3,5 %.

Como mínimo se deben utilizar dos controles de diferentes concentraciones.

BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71

DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-621.

Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández-Mijas A, Ampudia J, Fernández-Real JM, Corcoy R; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia.1. Diabetologia. 2005 ;48(9):1736-42.

Ricos C, Álvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:491-500

Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al ; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28:88-136.

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011;57(6):e1-e47.

Sebastian-Gambaro MA, Liron-Hernandez FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:845-852.

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 ;55(1):88-93.

Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-924

Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. Diurnal variation in fasting plasma glucose: implications for diagnosis of diabetes in patients examined in the afternoon. *JAMA* 2000;284:3157-3159. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus, Abbreviated Report of a WHO Consultation. 2011: 1-25

World Health Organization: Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. 2006: Geneva, Switzerland.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463

Octubre 2012 (recibido para publicación abril 2012)