

El uso de la hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus optimizaría la detección de riesgo cardiovascular y renal en comparación con la prueba de tolerancia oral a la glucosa

The use of glycosylated hemoglobin for the diagnosis of DM would optimize the detection of cardiovascular and renal risk in comparison with the oral glucose tolerance test

Comentado de:

Tabák AG, Brunner EJ, Lindbohm JV, et al. *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):995-1005. PMID: 36004644. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059430¹

Objetivo

Investigar las consecuencias de reemplazar la estrategia de diagnóstico de diabetes mellitus (DM) basada en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) por otra basada en la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c), mediante: a) la estimación de la proporción de casos de DM diagnosticados con PTOG que tienen HbA1c normal y que con el paso del tiempo elevarían sus valores de HbA1c al punto de corte para DM, y b) la comparación del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes con alteración de la PTOG que con el paso del tiempo mantienen valores normales de HbA1c con respecto a las personas sin diabetes.

Diseño, lugar y población

Estudio de cohorte prospectiva con 10.308 participantes entre 35 y 55 años reclutados en 20 centros de Londres (cohorte Whitehall II)² entre 1985 y 2016, dividido en 12 fases.

Descripción de las pruebas diagnósticas

Fue considerada la PTOG como prueba de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de DM. En este estudio fueron realizadas PTOG y dosaje de HbA1c a todos los participantes, excepto aquellos con DM conocida.

Medición de resultados principales

Los participantes fueron clasificados en los siguientes grupos de acuerdo a su estatus de DM:

1. Pacientes con **DM incidente**, basada en PTOG. Aquellas personas con una glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl (GAA) o PTOG igual o mayor a 200 mg/dl, o ambas en la fase 7 o 9 del estudio (que no tenían DM conocida en forma previa en esas fases).
2. Pacientes con **DM confirmada** por HbA1c. Aquellos casos incidentes de DM diagnosticados por PTOG que tenían un valor de HbA1c $\geq 6,5\%$ en el momento o después del diagnóstico por PTOG (81,7% de todos los casos), o que informaban el uso de medicación antidiabética, o con diabetes diagnosticada por un médico después de la PTOG alterada (18,3%).
3. Pacientes con **DM conocida**. Aquellos que: a) presentaron en las fases 3, 5 y 7 valores de glucemia en ayunas y/o PTOG por encima de los valores de corte (los valores elevados en la fase 7 se consideran DM incidente para esa fase, y DM conocida para la fase 9); b) recibían tratamiento antidiabético, o c) tenían un reporte de diagnóstico médico de DM.

Fueron registrados la ocurrencia de eventos macrovasculares —definidos como episodios recurrentes o incidentes de accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria— y de eventos microvasculares —definidos como un valor de tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 60 para valores previos normales—. Para ambos desenlaces fueron diseñados modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustados por diferentes variables, expresando los resultados en cociente de riesgos o *hazard ratio* (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados principales

De los 378 participantes con DM diagnosticada por PTOG en la fase 7 o 9, 160 (42,3%) tuvieron confirmación del diagnóstico por HbA1c en la misma fase y 224 (59,3%) en la fase subsiguiente. Todos los participantes (65) menos uno con GAA y con PTOG alterada tuvieron confirmación diagnóstica con HbA1c durante el seguimiento. En cambio, sólo la mitad de los 313 participantes con GAA o PTOG alterada (pero no ambas) cumplió el criterio diagnóstico por HbA1c a los 5,6 años y 7,7 años del seguimiento, respectivamente. Cuando las variables relacionadas con la glucemia (incluyendo la glucemia en ayunas) fueron controladas, el valor anormal de glucemia continuó siendo un predictor para la confirmación de diabetes por HbA1c durante el seguimiento. El valor de HbA1c de los casos diagnosticados por PTOG varió entre 4,1% y 12,8% (promedio 6,4%) con una proporción substancial de valor de HbA1c por debajo del valor de corte para el diagnóstico de diabetes.

Los participantes con diabetes conocida presentaban mayor edad, proporción de etnia no blanca, índice de masa corporal, glucemia en ayunas, HbA1c, triglicéridos, uso de antihipertensivos o hipolipemiantes, prevalencia de enfermedad cardiovascular y riesgo cardiovascular a 10 años. Debido a las diferencias basales de factores de riesgo vascular entre los grupos de pacientes se investigó la asociación del estatus de DM con el riesgo de complicaciones vasculares en dos modelos ajustados por múltiples variables (ver Tabla 1).

Conclusiones

Los hallazgos sugieren que la detección del riesgo cardiovascular y renal se ve optimizada por la elección del dosaje de HbA1c para el diagnóstico de diabetes frente a la PTOG. No habría necesidad de considerar la PTOG en caso de valores inconcluyentes de HbA1c o glucemia en ayunas, como lo indican las guías actuales. Las pruebas de glucemia en ayunas serían necesarias solo en casos excepcionales en los que la HbA1c no es confiable.

Fuente de financiamiento /Conflicto de interés de los autores: El estudio fue financiado por *Wellcome Trust, Medical Research Council, British Heart Foundation* y *National Institute on Aging*, entidades radicadas en el Reino Unido. Uno de los investigadores recibió financiamiento por parte de *AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis* y *Roche Diagnostics*. Ninguna de estas instituciones tuvo rol alguno en el diseño del estudio ni el la



recolección, análisis e interpretación de los datos, redacción del reporte ni en la decisión de enviar el artículo para su publicación. El resto de los autores no reportó conflictos de interés.

Tabla 1. Incidencia de enfermedad micro y macrovascular de acuerdo al estatus de diabetes mellitus. Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; HR: cociente de riesgos; IC: intervalo de confianza; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa. Notas: El modelo 1 fue ajustado por edad, sexo, etnia, ocupación y enfermedad cardiovascular prevalente. El modelo 2 tuvo en cuenta factores de riesgo cardiovascular modificables (tabaquismo, colesterol total, nivel de HDL, tensión arterial sistólica y uso de antihipertensivos e hipolipemiantes).

Estatus de diabetes	Enfermedad macrovascular - Modelo 1, HR (IC 95 %)	Enfermedad macrovascular - Modelo 2, HR (IC 95 %)	Enfermedad microvascular - Modelo 1, HR (IC 95 %)	Enfermedad microvascular - Modelo 2, HR (IC 95 %)
No DM	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
DM conocida	1,85 (1,50 a 2,28)	1,35 (1,08 a 1,68)	1,67 (1,22 a 2,28)	1,45 (1,04 a 2,00)
DM por PTOG	0,99 (0,68 a 1,43)	0,81 (0,56 a 1,18)	1,07 (0,65 a 1,76)	0,96 (0,58 a 1,60)
DM por PTOG confirmada por Hb1Ac	1,53 (1,12 a 2,30)	1,15 (0,83 a 1,58)	1,69 (1,09 a 2,62)	1,39 (0,89 a 2,16)

Comentario

La diabetes es una patología asociada a mayor riesgo de desarrollar enfermedad micro y macrovascular. Se encuentra dentro de las primeras diez causas de muerte a nivel mundial y es la segunda causa de años de vida perdidos por discapacidad en América, por eso su detección y tratamiento óptimo son fundamentales³.

El diagnóstico de DM tipo 2 puede realizarse a través de la determinación de la glucemia en ayunas, la PTOG o la medición de la HbA1c. Esta última está desaconsejada en condiciones que puedan alterar su valor, como el embarazo, la drepanocitosis y las hemorragias o transfusiones recientes⁴. La Guía Nacional de Diabetes de Argentina, publicada en 2019, desaconseja el uso de la Hb1Ac como método diagnóstico debido a la falta de estandarización en muchos laboratorios de este país⁵.

Aunque los tres métodos reciben la misma consideración en las guías actuales, algunos estudios alertan sobre una discordancia entre los pacientes diagnosticados con mediciones de glucemia frente a la HbA1c. Al utilizar HbA1c un número significativamente menor de personas recibe el diagnóstico de DM⁶. Resulta de interés conocer si esta diferencia puede ser relevante ya sea porque permite identificar pacientes con elevado riesgo de complicaciones por diabetes o porque evita tratar a personas que no presentan un riesgo mayor que el de la población general.

El estudio resumido¹ tiene varias fortalezas. En primer lugar, las mediciones de HbA1c fueron estandarizadas y los resultados, presentados de acuerdo al *Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina*⁷. Además, los autores realizaron análisis de sensibilidad que apoyan la solidez de los resultados. Por otro lado, es el estudio más grande disponible con mediciones repetidas de PTOG y HbA1c, con una frecuencia similar a las recomendaciones de las guías de práctica clínica (3 a 5 años), e incluyó resultados sobre afectación micro y macrovascular con un seguimiento a largo plazo.

Dentro de sus limitaciones vale la pena mencionar que el estudio asumió el diagnóstico de DM con una única medición de PTOG, cuando la recomendación de las guías actuales es tener dos pruebas con valores anormales. Por otro lado, no queda claro si el dosaje de HbA1c se realizó a toda la cohorte, ya que solo se informaron los casos de PTOG confirmada por HbA1c. Los resultados de este estudio muestran que los pacientes con DM diagnosticados con PTOG tienen el mismo riesgo de complicaciones micro y macrovasculares que la población sin DM, mientras que aquellos casos confirmados con Hb1Ac tienen mayor riesgo de complicaciones. Este cambio de paradigma en el diagnóstico permitiría utilizar una prueba que con mejor capacidad predictora del riesgo de ECV y ERC. Es por eso que se podría considerar reemplazar la realización de una PTOG por la determinación Hb1Ac, siempre y cuando se cuente con un método que cumpla con la estandarización internacional, y exceptuando a aquellas personas portadoras de alguna condición que pueda alterar sus valores (hemoglobinopatías, embarazo, transfusión o hemorragia reciente, anemia hemolítica o ferropénica).

Este estudio nos lleva a reflexionar acerca de cuál es la razón de establecer el diagnóstico de diabetes en una persona. Si la respuesta es reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la enfermedad, entonces la prueba más útil será aquella que permita realizar el diagnóstico en el momento preciso para iniciar un tratamiento que pueda modificar el pronóstico con la menor tasa de complicaciones.

Conclusiones de los comentaristas

La estrategia de diagnóstico de diabetes mediante el uso de la HbA1c permitiría prevenir desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes y no sólo aumentar el tiempo de diagnóstico, como parece ocurrir con el uso de la PTOG.

Brenda Garrido Mejía, Ezequiel Priano [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. brenda.garrido@hospitalitaliano.org.ar, ezequiel.priano@hospitalitaliano.org.ar]

Garrido Mejía B, Priano E. El uso de la hemoglobina glicosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus optimizaría la detección de riesgo cardiovascular y renal en comparación con la prueba de tolerancia oral a la glucosa. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;26(1):e007059. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V26I2.7059>. Comentado de: Tabák AG, Brunner EJ, Lindbohm JV, et al. Risk of Macrovascular and Microvascular Disease in Diabetes Diagnosed Using Oral Glucose Tolerance Test With and Without Confirmation by Hemoglobin A1c: The Whitehall II Cohort Study. *Circulation.* 2022 Sep 27;146(13):995-1005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059430. PMID: 36004644

Referencias

1. Tabák AG, Brunner EJ, Lindbohm JV, et al. Risk of Macrovascular and Microvascular Disease in Diabetes Diagnosed Using Oral Glucose Tolerance Test With and Without Confirmation by Hemoglobin A1c: The Whitehall II Cohort Study. *Circulation.* 2022;146(13):9508989–9508989. Available from: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059430.
2. Institute of Epidemiology and Health Care. Whitehall II (also known as the Stress and Health Study); Available from: <https://www.ucl.ac.uk/epidemiology-health-care/research/epidemiology-and-public-health/research/whitehall-ii> [Last access: 2023-02-23].
3. Pan American Health Organization. Panorama of Diabetes in the Americas. PAHO; 2022. Available from: 10.37774/9789275126332; <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56643>.
4. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19–S40. Available from: 10.2337/dc23-S002; <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-S002>.
5. Argentina, Ministerio De Salud. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2); 2019. Available from: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.
6. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care.* 2010;33(3):580–582. Available from: 10.2337/dc09-1843.
7. Sacks DB, ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global Harmonization of Hemoglobin A1c. *Clin Chem.* 2005;51(4):681–683. Available from: 10.1373/clinchem.2004.047431.

