

Diagnóstico de diabetes

La identificación de los pacientes con diabetes o prediabetes mediante el cribado permite una intervención precoz, aunque todavía falta establecer criterios definitivos sobre los métodos de detección.

Dr. Silvio E. Inzucchi

[N Engl J Med 2012;367:542-50.](#)

Artículo

Un hombre de 42 años, hipertenso, asintomático, concurre a su examen médico anual. Está medicado con atenolol más clortalidona (50 y 25 mg, respectivamente). Ambos padres tuvieron diabetes mellitus tipo 2 hacia el final de su vida. No fuma. Su índice de masa corporal es 32,3 y su presión arterial es 130/80 mm Hg. ¿Es necesario hacer estudios de detección de la diabetes, y si es así, cómo se haría?

Problema clínico

La diabetes tipo 2 es una enfermedad compleja que a menudo aparece hacia la mitad de la vida y se caracteriza por la deficiencia progresiva de la secreción y acción de la insulina. En el contexto de una ingesta calórica más elevada y menor actividad física en las sociedades occidentalizadas, su prevalencia continúa en aumento. De acuerdo con *Centers for Disease Control and Prevention*, en Estado Unidos, el 8,3% de la población sufre diabetes tipo 2; se diagnostica en aproximadamente 2 millones de personas por año. La diabetes suele ser silenciosa en sus estadios iniciales y antes de que se inicie el tratamiento pueden aparecer complicaciones irreversibles. Los datos de estudios aleatorizados indican que el tratamiento antihiper glucémico intensivo precoz reduce significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares a largo plazo. Aunque los efectos del control estricto de la glucosa sobre la enfermedad microvascular son menos claros, el diagnóstico de diabetes brinda la oportunidad de aplicar estrategias basadas en la evidencia para reducir el riesgo cardiovascular, tales como el manejo de la presión arterial y del nivel de lípidos.

La diabetes tipo 2 es precedida por una prolongada etapa asintomática, denominada prediabetes, que se caracteriza por hiperglucemia leve, resistencia a la insulina y disminución precoz de la capacidad de secreción de la insulina. Los datos de estudios aleatorizados muestran que la progresión a la diabetes desde este estadio de alto riesgo puede ser reducida mediante la modificación del estilo de vida. La identificación de las personas con prediabetes permite iniciar intervenciones para reducir el riesgo.

Estrategia y evidencia

Cribado de la diabetes

La *American Diabetes Association* (ADA) la *Veterans Health Administration* (VHA) recomiendan comenzar el cribado de la diabetes a los 45 años; la ADA aconseja el cribado temprano en pacientes con factores de riesgo.

Diagnóstico de la Diabetes

- La detección y el diagnóstico precoz permiten la identificación de las personas en situación de riesgo (de modo que se pueden llevar a cabo las medidas preventivas, sobre todo la modificación del estilo de vida) y de aquellos con enfermedad temprana (lo que dar lugar a iniciar el tratamiento).
- El punto de corte diagnóstico para la diabetes es una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o un nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$; el diagnóstico requiere la confirmación mediante la misma prueba u otra diferente.
- Una glucemia en ayunas de 100 a 125 mg/dl se considera prediabetes, los valores de HbA1c considerados diagnósticos de prediabetes son controvertidos, pero la ADA recomienda utilizar un rango de 5,7 a 6,4%.
- Las hemoglobinopatías y las alteraciones del recambio de glóbulos rojos puede dar lugar a resultados erróneos de la hemoglobina glicosilada; se han reportado diferencias étnicas o raciales en los niveles de HbA1c, dependiendo de los niveles de glucosa ambiental.
- La prueba de hemoglobina glicosilada o la glucemia en ayunas identifica a los diferentes grupos de pacientes con diabetes y prediabetes, sin embargo, ambas pruebas identifican a los pacientes en situación de riesgo similar de secuelas adversas

En contraste, la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) no recomienda el cribado sistemático, dada la falta de datos precisos que muestren que el cribado y el tratamiento precoz mejoran los resultados; se recomienda solo el cribado en los adultos asintomáticos con una presión arterial sostenida $>135/80$ mm Hg —principalmente debido al objetivo de disminuir la presión arterial una vez establecido el diagnóstico de diabetes.

Recomendaciones de la American Diabetes Association para el cribado de diabetes en personas asintomáticas

- Comenzar el cribado a los 45 años y repetir por lo menos cada 3 años.
- Hacer el cribado a cualquier edad y con más frecuencia si el índice de masa corporal es ≥ 25 y si la persona tiene por lo menos un factor de riesgo adicional.
- Antecedentes familiares de diabetes (familiar en primer grado)
- Raza (negros, nativos americanos, asiáticos y de las islas del Pacífico) o grupo

étnico de alto riesgo (hispanos).

- Nivel de HbA1c $\geq 5,7\%$, o glucemia en ayunas o intolerancia a la glucosa en pruebas anteriores.
- Antecedente de diabetes gestacional o parto de un bebé macrosómico ($>4,1$ kg).
- Síndrome del ovario poliquístico.
- Hipertensión (presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg, o tratamiento antihipertensivo)
- Colesterol HDL <35 mg/dl, nivel de triglicéridos >250 mg/dl, o ambos.
- Historia de enfermedad cardiovascular
- Sedentarismo
- Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (obesidad grave y acantosis nigricans).

Diagnóstico de diabetes

Niveles de glucosa

Antes de 1997, el diagnóstico de diabetes era definido por la ADA y la OMS por la presencia de una glucemia en ayunas ≥ 140 mg/dl o ≥ 200 mg/dl 2 horas después de la ingesta de 75 gr de glucosa (prueba de tolerancia oral a la glucosa [PTG]). Esta recomendación se basaba en las primeras recomendaciones del *National Diabetes Data Group*. En un principio, estos valores fueron elegidos sobre la base del riesgo de aparición de síntomas futuros por hiperglucemia descontrolada. En 1997, con las recomendaciones del *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, la ADA y la OMS bajaron el umbral diagnóstico de la glucemia en ayunas a 126 mg/dl—el nivel en el cual ya se pueden detectar complicaciones microvasculares y retinopatía. La PTG identifica más pacientes con diabetes que la glucemia en ayunas, pero esa prueba tiene inconvenientes, como los mayores costos y complejidad y una menor reproducibilidad. Por lo tanto, en Estados Unidos, la prueba preferida es la glucemia en ayunas. El diagnóstico se confirma por la repetición de la prueba en días diferentes. En los pacientes sintomáticos, una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl también establece el diagnóstico y no requiere confirmación.

El único riesgo reconocido para la diabetes antes de 1997 era la intolerancia a la glucosa, puesta en evidencia por una glucemia a las 2 horas de la ingesta oral de glucosa de 140 a 199 mg/dl. Con la revisión de los criterios de 1997, se identificó un estado correspondiente

pero basado en la glucemia en ayunas: alteración de la glucemia en ayunas. Aunque el criterio original para este diagnóstico fue una glucemia en ayunas de 110 a 125 mg/dl, el mismo fue luego disminuido por la ADA (pero no por OMS) a 100 a 125 mg/dl, con el fin de aumentar la sensibilidad (con un descenso aceptable de la especificidad) para las personas con mayor riesgo de diabetes.

Las investigaciones longitudinales han comprobado que las personas catalogadas como “afectadas” por cualquiera de estas definiciones tienen aproximadamente 5-10% de riesgo anualizado de diabetes, un riesgo que aumenta por un factor de 5-10 en comparación con las personas con tolerancia a la glucemia normal o una glucemia en ayunas normal. Los riesgos parecen ser similares entre las personas con alteración de la glucemia en ayunas aislada (por ej., sin alteración de la tolerancia a la glucosa) y alteración de la tolerancia aislada (sin alteración de la glucemia en ayunas). Sin embargo, en la mayoría de las poblaciones, la proporción de pacientes con intolerancia a la glucosa tiende a ser mayor que la de pacientes con alteración de la glucemia en ayunas. Los pacientes con alteración de la glucemia en ayunas e intolerancia a la glucosa tienen un riesgo más elevado de diabetes (aproximadamente 10 a 15% por año) que aquellos que solamente tienen una sola anomalía. Si bien ambos estados prediabéticos se asocian con una mortalidad global y cardiovascular más elevada, la intolerancia a la glucosa tiende a ser un mejor predictor que la alteración de la glucemia en ayunas.

Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido muy utilizada para el manejo de la diabetes establecida, como un biomarcador del control glucémico a largo plazo. Los niveles de este producto final de la glicación enzimática de la mayoría de las proteínas prevalentes en la sangre se relaciona bien (aunque no perfectamente) con el promedio de los valores de la glucemia durante los 2-3 meses previos. Hasta el momento, la falta de una estandarización internacional convierte a esta prueba en una elección subóptima para el cribado de la diabetes. Sin embargo, actualmente está globalmente estandarizada, de manera que los resultados del laboratorio clínico son comparables a los reportados por los estudios *Diabetes Control Trial* y *el Complications and United Kingdom Prospective Diabetes Study*, los que validaron la relación directa entre los niveles de la HbA1c y los resultados clínicos en los pacientes con diabetes tipo 1 y 2, respectivamente. En respuesta, en 2009, el International Expert Committee (IEC) recomendó el uso de esta prueba para el diagnóstico de diabetes, con un umbral de 6,5%. Esta recomendación se basó en la observación de que el umbral de 6,5% era tan exacto para indicar el riesgo de retinopatía como lo era el punto de corte para la glucemia en ayunas y a las 2 horas de la ingesta de 75 g de glucosa, combinado con la ventaja de que esta prueba no requiere ayuno. La medición de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes fue posteriormente aceptada por la ADA y la OMS como una prueba opcional.

Sobre la base de los datos que muestran un mayor riesgo de diabetes entre las personas con HbA1c aumentada pero que todavía están por debajo del punto de corte de diabetes, la ADA también definió que el rango de HbA1c para la prediabetes es de 5,7 a 6,4%, lo cual amplió la recomendación original hecha por el IEC de que el alto riesgo estaba dado por los niveles de 6,0% a 6,4%. En contraste con el riesgo de retinopatía, que aumenta

abruptamente en un nivel bien definido de HbA1c, el riesgo de diabetes aumenta junto con un continuum glucémico. Como con la glucemia en ayunas y la glucemia 2 horas pos ingesta de glucosa, el límite más bajo de dicho intervalo de valores de la HbA1c debe equilibrar una sensibilidad adecuada (para incluir a las personas que podrían beneficiarse con las estrategias de prevención) con la especificidad (para evitar la inclusión de personas con un riesgo absoluto relativamente bajo, para quienes las intervenciones podrían no tener una buena relación costo eficacia). El rango seleccionado detectó a un grupo de personas con al menos 5 veces más riesgo de desarrollar diabetes en un período de 5-10 años (y una incidencia anualizada de al menos 5% por año) comparado con aquellos con HbA1c <5%). Lógicamente, el riesgo aumenta a medida que el nivel de HbA1c se acerca al 6,5%, con un riesgo relativo comparativo en exceso por un factor de 10 (y una incidencia anualizada de 5-10% por año). El riesgo de cualquier nivel de HbA1c aumenta con la presencia de otros factores de riesgo (por ej., obesidad y antecedente familiar de diabetes).

A pesar de algunas ventajas, el uso del nivel de HbA1c tiene sus limitaciones. Dependiendo del ensayo, puede haber resultados falsos en pacientes con ciertas hemoglobinopatías (por ej., enfermedad de células falciformes y talasemia) o en quienes tienen un mayor recambio de eritrocitos (anemia hemolítica y esferocitosis) o están en el estadio 4 o 5 de la enfermedad renal crónica, especialmente si el paciente está recibiendo eritropoyetina. Por el contrario, se han hallado niveles de HbA1c falsamente elevados en asociación con ferropenia y otros estados de menor eritropoyesis. Algunos investigadores han reportado una “brecha de glicación”, o niveles de HbA1c diferentes en la población de pacientes con los mismos niveles de glucemia. Este fenómeno puede resultar de un acceso genéticamente alterado a la glucosa en el compartimento intracelular (donde reside la hemoglobina), aunque esta hipótesis es controvertida. La inconsistencia en las correlaciones entre la HbA1c y otras medidas de la glucemia poblacional también han sido reportadas en diferentes etnias y grupos raciales, lo que indica la influencia genética sobre la glicación de la hemoglobina. Por ejemplo, las personas de raza negra tienen niveles de HbA1c algo más elevados (aumento absoluto de 0,2 a 0,3 puntos porcentuales) que las personas de raza blanca. No está claro si esta observación refleja las diferencias en las tasas de hiperglucemia posprandial o en las tasas de glicación. Cuando la HbA1c se usa para el diagnóstico deben reconocerse estos peligros potenciales, especialmente para la prediabetes, dado que los puntos de corte para este estadio todavía son algo arbitrarios. En la mayoría de los estudios, la HbA1c identifica a menos pacientes con diabetes que la glucemia en ayunas y la glucemia 2 horas posprandial. Estas mediciones también pueden identificar a diferentes pacientes con diabetes—grupos que se superponen solo parcialmente. Por ejemplo, en un estudio de base en la comunidad, de adultos sin diabetes conocida realizado en Estados Unidos, la proporción de pacientes con un nivel de glucemia en ayunas anormal (≥ 126 mg/dl) y un nivel de HbA1c no diabético (<6,5%), una glucemia en ayunas no diabética (<126 mg/dl) y un nivel de HbA1c anormal ($\geq 6,5\%$), o ambas anormalidades, correspondieron al 1,8%; 0,5%, y 1,8%, respectivamente. En general, en un estudio prospectivo de cohorte de ancianos de Estado Unidos, aproximadamente un tercio de los casos de diabetes de reciente diagnóstico fue detectado solo por la glucemia en ayunas, un tercio solamente por el nivel de HbA1c y los restantes por ambas pruebas. Por otra parte, entre las personas en las que se diagnosticó diabetes mediante el nivel de HbA1c hubo cierta predominancia de la raza negra, en comparación con aquellos identificados mediante la glucemia en ayunas. Es evidente que la tendencia a utilizar la HbA1c para el

cribado podría afectar la epidemiología de la diabetes. También se han reportado los patrones para el diagnóstico de prediabetes mediante la HbA1c versus la glucemia en ayunas. Aunque estos hallazgos han motivado que algunos observadores se cuestionen el uso de la HbA1c con propósitos diagnósticos, los interrogantes son contrarrestados por la ausencia de una medida estándar absoluta para el diagnóstico de diabetes y la observación de que todos los métodos en uso se correlacionan bien con el riesgo de retinopatía.

Cribado combinado

Una opción alternativa pero más costosa, propuesta por varios investigadores, es medir la HbA1c junto con la glucemia en ayunas, ya sea en forma simultánea o secuencial. Esta estrategia podría aplicarse a los pacientes con mayor riesgo (en la práctica, la glucemia en ayunas ya puede haber sido determinada como parte de los análisis bioquímicos de rutina). Debido a los diferentes rendimientos de estas dos mediciones, este enfoque posiblemente capture muchos más pacientes que el uso de cada una por separado.

Cuando se dispone de ambos resultados pero son discordantes, una conducta conveniente y cautelosa es dejar que la categorización se haga sobre la base del resultado anormal (siempre que se haya confirmado en la repetición), como ha sido recomendado por la ADA. En este contexto, el resultado no diagnóstico suele estar muy cercano al rango anormal. Sin embargo, si el resultado es muy discrepante (por ej., una glucemia en ayunas de 123 mg/dl con una HbA1c de 5,1%) está indicado repetir la prueba. En algunos casos, puede haber condiciones subyacentes que expliquen estas incongruencias, como las alteraciones transitorias de la glucemia (enfermedades agudas) o las tasas de glicación anormalmente bajas o elevadas. En ciertos casos podría ser útil una PTG.

Prevención de la diabetes

Una vez identificado el estado prediabético, y con la finalidad de disminuir los riesgos, se debe proceder a la educación del paciente acerca de los riesgos la enfermedad como así las medidas para modificar el estilo de vida. Dos estudios clínicos grandes han mostrado la eficacia de las intervenciones intensivas en el estilo de vida en los pacientes de alto riesgo (sobrepeso u obesidad con intolerancia a la glucosa), con una reducción del riesgo relativo del 58% en el diagnóstico de diabetes durante un período de 3 años. La intervención específica en un estudio más grande, el *Diabetes Prevention Program* (DPP), incluyó el ejercicio aeróbico regular (al menos 30 minutos en la mayoría de los días de la semana) y una dieta hipocalórica para promover un descenso de peso del 7%. El DPP también probó la metformina; la reducción del riesgo relativo con este fármaco (31%) fue de aproximadamente la mitad de lo que se consigue con la modificación del estilo de vida; la metformina es particularmente efectiva en los pacientes <60 años, con un índice de masa corporal >35 y una glucemia en ayunas >110 mg/dl. Otros agentes hipoglucemiantes o antiobesidad (acarbosa, rosiglitazona, pioglitazona y orlistat) también reducen el riesgo de diabetes. Todos los fármacos tienen efectos colaterales importantes y ninguno ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación.

Áreas de incertidumbre

Aunque parece lógico hacer el cribado en los pacientes con riesgo elevado de disglucemia, faltan datos que muestren que el cribado de la diabetes (aparte del embarazo) consiga otros resultados además de mejorar los valores bioquímicos. La elección de una prueba de detección de preferencia (glucemia en ayunas o HbA1c) sigue siendo tema de debate. En EE. UU., la PTG ha sido abandonada fuera del cribado de la diabetes gestacional, debido a su complejidad y baja reproducibilidad.

No se sabe bien si el riesgo de complicaciones de la diabetes difiere según la enfermedad haya sido diagnosticada solo mediante el valor de la glucemia en ayunas o por el nivel de la HbA1c. Los datos preliminares de un estudio de cohorte prospectivo, con una muestra grande, basado en la comunidad, indican que el nivel de HbA1c, que integra los niveles de glucemia en ayunas y posprandial durante un largo período, podría predecir mejor ciertas complicaciones—en especial, las cardiovasculares. Tampoco se sabe si el riesgo de diabetes es diferente entre los pacientes identificados como prediabéticos por medio de la HbA1c y aquellos identificados por medio de la glucemia en ayunas. Tales riesgos probablemente varían de acuerdo con el test que finalmente es utilizado para hacer el diagnóstico. Hay estudios en ejecución que examinan el valor de los puntajes de riesgo, los que para estimar el riesgo de diabetes no solo incorporan las mediciones de la glucemia sino también otros biomarcadores y factores de riesgo.

Se han identificado otras ambigüedades relacionadas con las estrategias terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de prediabetes. El autor se pregunta si en estos pacientes las modificaciones del estilo de vida o las intervenciones farmacológicas evitan verdaderamente la diabetes o solamente retardan su comienzo. “Debido al riesgo vascular acumulativo asociado con la diabetes,” dice, “y al efecto potencial derivado del control glucémico (beneficio a largo plazo de la estabilidad metabólica precoz), aun un leve retraso de unos pocos años en el comienzo de la diabetes puede ser un objetivo que vale la pena considerar.” Sin embargo, el objetivo de los estudios de prevención de la diabetes realizados hasta el momento ha sido el punto final glucémico y no la evaluación de las complicaciones relacionadas con la diabetes. Los datos más nuevos indican que el tratamiento con metformina puede tener una relación costo efectividad particularmente buena en este contexto, pero los riesgos y los beneficios a largo plazo de este medicamento o de otros (o de la cirugía bariátrica) son inciertos. También hay consecuencias poco conocidas de la designación de los factores de riesgo (por ej., la glucemia en ayunas elevada) como un estadio de la enfermedad.

Guías

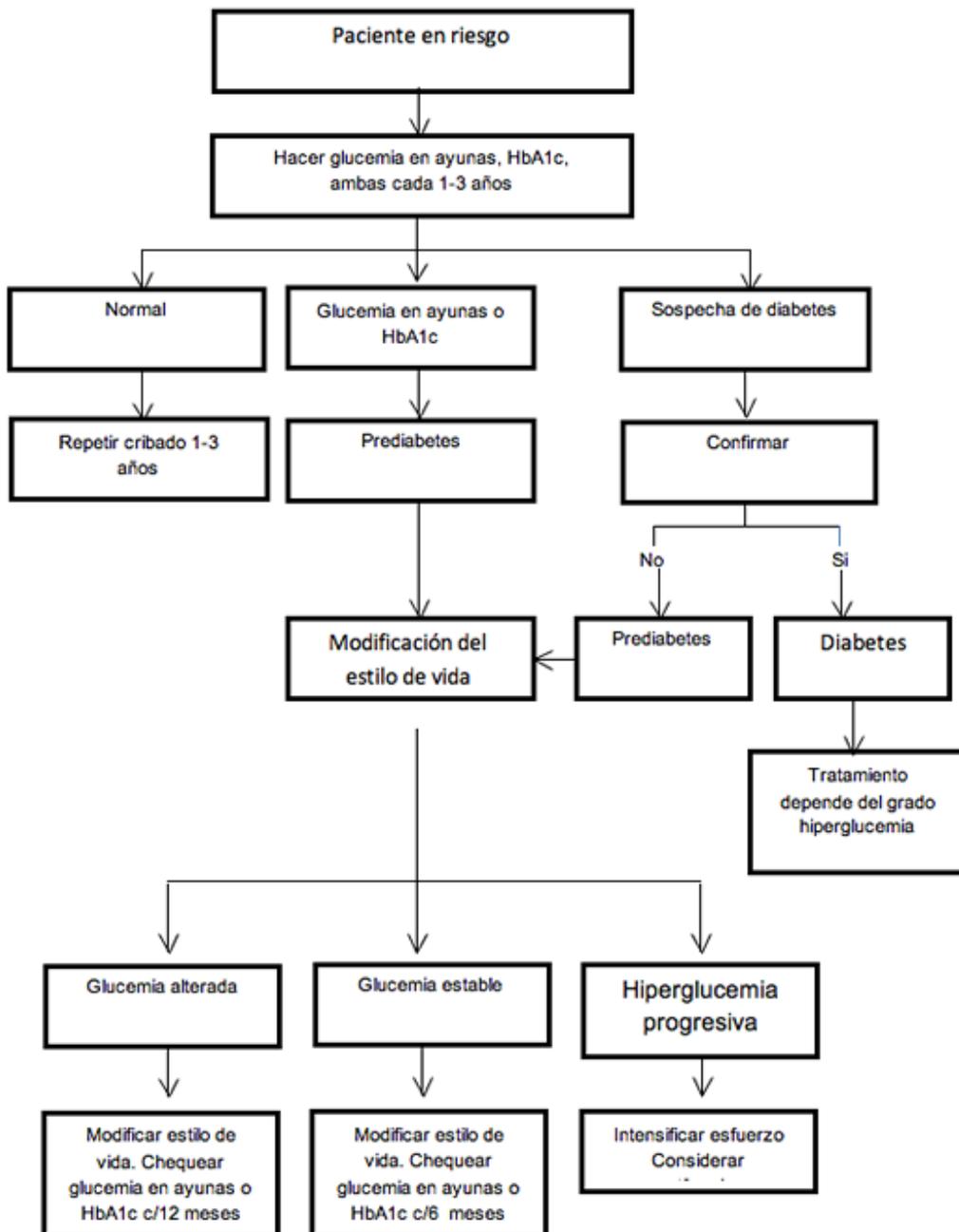
Criterios diagnósticos mayores de diabetes y prediabetes y estados de riesgo				
Medición	American Diabetes association		Organización Mundial de la Salud	
	Diabetes	Prediabetes	Diabetes	Alteración de la regulación de la glucosa
Glucemia en ayunas	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl (alteración de la glucemia en ayunas)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl (alteración de la glucemia en ayunas)
Glucemia 2 horas posprandial (PTG)	≥200mg/dl	140-199 mg/dl	≥200mg/dl	140-199 mg/dl
Glucemia al azar (en pacientes con síntomas de hiperglucemia clásicos)	≥200mg/dl		≥200mg/dl	
Hemoglobina glicosilada	≥6,5%	5,7 a 6,4%	≥6,5%	

La USPSTF recomienda hacer el cribado solamente en los adultos con hipertensión arterial (>135/80 mm Hg). La *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), la VHA y la OMS utilizan los criterios para diabetes de la ADA; la AACE aconseja que cuando el diagnóstico se hace en base a la HbA1c sea confirmado mediante el nivel de la glucemia en ayunas. Para el diagnóstico de prediabetes, la ADA es el único grupo que apoya plenamente el uso de la HbA1c, con un punto de corte 5,7 a 6,4%, y no recomienda hacer una prueba confirmatoria. La AACE permite el uso de la HbA1c para hacer el cribado de la prediabetes pero estipula la necesidad de hacer un seguimiento de los niveles de glucemia en ayunas para aquellos con valores de 5,5 a 6,4%.

Conclusiones y recomendaciones

La identificación de los pacientes con diabetes o prediabetes mediante el cribado permite una intervención precoz, con la posibilidad de reducir las tasas de complicaciones futuras, aunque faltan estudios aleatorizados para mostrar definitivamente un beneficio. El paciente descrito en la viñeta tiene factores de riesgo (obesidad, hipertensión y antecedentes familiares de diabetes) y debe ser sometido al cribado. Todavía se debate si el cribado se debe hacer con la glucemia en ayunas o la HbA1c; cada prueba tiene sus ventajas y desventajas. El rendimiento de las pruebas es mayor cuando se hacen ambos tests, por lo general en forma simultánea—aunque la mayoría de las guías indican el uso inicial de uno solo. Si el paciente tiene resultados positivos con ambas pruebas, el diagnóstico queda confirmado. Si solamente es anormal una prueba, se podrían repetir en días diferentes. Si se confirma la diabetes, se iniciará tratamiento sobre la base de las guías vigentes.

Cribado sugerido para pacientes con riesgo de diabetes



Si la diabetes se confirma, se debe iniciar el tratamiento. Si se identifica prediabetes, no es necesario repetir la prueba. Se debe aconsejar la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio). Para los pacientes con mayores niveles de glucemia o de HbA1c y factores de riesgo adicionales se aplicarán intervenciones más intensivas, ya que estos hallazgos predicen una progresión más rápida hacia la diabetes. Si durante el seguimiento se observa un aumento progresivo de los valores glucémicos, se podría considerar la administración de metformina, aunque este fármaco no ha sido aprobado por la FDA para esta indicación.

También se debe prestar atención a otros factores de riesgo cardiovasculares. Se podría cambiar el tratamiento antihipertensivo del paciente por un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, dadas las asociaciones entre el uso de los bloqueantes β y el mayor riesgo de diabetes que se ha observado en varios estudios. Se recomiendan la visitas periódicas (cada 6-12 meses) para evaluar y reforzar el cumplimiento de las recomendaciones sobre el estilo de vida y controlar el estado glucémico.

♦ Traducción y resumen objetivo: **Dra. Marta Papponetti**

<http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=77107>