



## ORIGINAL

# Utilidad de la hemoglobina A1c en el diagnóstico de diabetes mellitus y otras alteraciones del metabolismo glucídico en mujeres con diabetes mellitus gestacional reciente

Luis García de Guadiana Romualdo<sup>a,\*</sup>, Mercedes González Morales<sup>a</sup>,  
M. Dolores Albaladejo Otón<sup>a</sup>, Elena Martín García<sup>a</sup>,  
M. del Carmen Martín-Ondarza González<sup>b</sup>, Jorge Nuevo García<sup>a</sup> y  
Enrique Jiménez Santos<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Universitario Cartagena, Cartagena, España

<sup>b</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia Complejo Hospitalario Universitario Cartagena, Cartagena, España

Recibido el 18 de enero de 2012; aceptado el 16 de abril de 2012

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Hemoglobina A1c;  
Diabetes mellitus gestacional;  
Diabetes mellitus;  
Tolerancia disminuida a la glucosa;  
Glucemia alterada en ayunas

### Resumen

**Introducción:** Las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) previa presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM). En estas mujeres, se recomienda realizar una reclasificación metabólica después del parto. El objetivo de este estudio fue valorar el rendimiento de la hemoglobina A1c para la evaluación postparto en mujeres con DMG reciente y evaluar la concordancia en el diagnóstico de las distintas formas de alteración de la tolerancia a la glucosa con el test de tolerancia con sobrecarga oral de 75 g de glucosa (TTOG 75 g), método recomendado actualmente para dicha reclasificación.

**Material y métodos:** 56 mujeres con DMG reciente fueron reclasificadas tras el parto en nuestro centro según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Se analizó la concordancia en el diagnóstico entre la hemoglobina A1c y el TTOG 75 g y se evaluó el rendimiento de la hemoglobina A1c para el diagnóstico de DM y para la detección de cualquier forma de alteración de tolerancia a la glucosa.

**Resultados:** Se diagnosticó DM en 7 mujeres y otras formas de alteración de la tolerancia a la glucosa en 25. El índice kappa de concordancia en el diagnóstico fue de 0,22. Una hemoglobina A1c  $\geq 5,7\%$  presentó una sensibilidad de 47% y una especificidad de 71% para identificar cualquier forma de alteración de la tolerancia a la glucosa. Una hemoglobina A1c  $\geq 6,5$  presentó una sensibilidad de 29% y una especificidad de 100% para el diagnóstico de DM. El área bajo la curva ROC para la detección de cualquier forma de alteración de la tolerancia a la glucosa fue 0,57 y para el diagnóstico de DM de 0,81.

**Conclusiones:** La hemoglobina A1c, empleando los puntos de corte de la ADA, no es apropiada para la reclasificación metabólica de mujeres con antecedente reciente de DMG.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [guadianarom@yahoo.es](mailto:guadianarom@yahoo.es) (L. García de Guadiana Romualdo).

**KEYWORDS**

Hemoglobin A1c;  
Gestational diabetes  
mellitus;  
Diabetes mellitus;  
Impaired glucose  
tolerance;  
Impaired fasting  
glucose

## The value of hemoglobin A1c for diagnosis of diabetes mellitus and other changes in carbohydrate metabolism in women with recent gestational diabetes mellitus

**Abstract**

*Introduction:* Women with gestational diabetes mellitus (GDM) have an increased risk for developing diabetes mellitus (DM). Their postpartum metabolic classification using a 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) is recommended. The purpose of this study was to assess the value of hemoglobin A1c for postpartum evaluation in women with recent gestational diabetes mellitus.

*Patients and methods:* Fifty-six women with recent GDM underwent a 75 g OGTT at our center to assess postpartum changes in carbohydrate metabolism and were classified using diagnostic criteria of the American Diabetes Association (ADA). Receiver operating characteristic (ROC) curves analysis was used to assess the diagnostic performance of hemoglobin A1c, and kappa index was used to evaluate diagnostic agreement between hemoglobin A1c and 75 g OGTT.

*Results:* DM was diagnosed in 7 women, and other categories of increased risk for DM in 25 women. Kappa index for diagnosis agreement was 0,22. Hemoglobin A1c  $\geq 5.7\%$  had 47% sensitivity and 71% specificity for identifying any change in carbohydrate metabolism. A hemoglobin A1c value  $\geq 6.5$  had 29% sensitivity and 100% specificity for diagnosis of DM. Area under the ROC curve was 0.57 for identifying any change in carbohydrate metabolism and 0.81 for diagnosis of DM.

*Conclusion:* Using ADA cutoff values, hemoglobin A1c is not appropriate for postpartum glucose tolerance evaluation in women with recent gestational diabetes mellitus.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Las mujeres con antecedentes de diabetes mellitus gestacional (DMG) presentan un riesgo mayor de desarrollo de diabetes mellitus (DM) en el futuro<sup>1,2</sup>. Por ello el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) recomienda en el seguimiento postparto de las mujeres con DMG la reclasificación metabólica mediante un test de tolerancia a la glucosa de 75 g (TTOG 75 g)<sup>3</sup>. Sin embargo, en la práctica diaria en nuestra área de salud observamos un alto grado de incumplimiento de esta recomendación, lo que impide un diagnóstico precoz de estas alteraciones y la toma de medidas preventivas y terapéuticas.

Recientemente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha introducido la hemoglobina A1c como criterio diagnóstico de DM y otras formas de alteración de tolerancia a la glucosa asociadas a un mayor riesgo de DM y enfermedad cardiovascular, denominadas glucemia alterada en ayunas (GAA) y tolerancia disminuida a la glucosa (TDG). Una concentración de hemoglobina A1c  $\geq 6,5\%$  es criterio diagnóstico de DM y valores entre 5,7 y 6,4% definen las otras formas de intolerancia a la glucosa<sup>4</sup>. En este estudio, hemos evaluado la utilidad de la hemoglobina A1c como criterio diagnóstico de DM y otras formas de alteración de la tolerancia a la glucosa en mujeres con antecedentes recientes de DMG mediante la comparación con el TTOG 75 g, criterio clásico utilizado para dicho diagnóstico.

**Material y métodos**

Este estudio prospectivo ha sido realizado en el Hospital General Básico de la Defensa y el Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena durante un período de 12 meses. Se incluyeron en el estudio 56 mujeres con DMG previa que acu-

dieron a nuestro centro para la realización de un TTOG 75 g transcurridas al menos 6 semanas tras el parto y una vez finalizada la lactancia. En todas ellas se extrajo una muestra de sangre adicional, en condiciones de ayuno de 8 horas, para determinación de hemoglobina A1c. Se solicitó el consentimiento informado a todas las gestantes para la realización de esta prueba. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital.

Para el diagnóstico de DM y otras formas de alteración de la tolerancia a la glucosa se utilizaron los criterios recomendados por el GEDE<sup>3</sup> y la ADA<sup>4</sup>:

- GAA: glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dL y  $< 126$  mg/dL.
- TDG: glucemia a las 2 horas tras la administración de una sobrecarga de 75 g de glucosa  $\geq 140$  mg/dL y  $< 200$  mg/dL.
- DM: glucemia en ayunas (confirmada en una segunda analítica)  $\geq 126$  mg/dL o glucemia a las 2 horas tras la administración de 75 g de glucosa  $\geq 200$  mg/dL.

**Métodos de laboratorio**

La concentración sérica de glucosa fue medida mediante el método de la hexoquinasa en los analizadores HITACHI 917 y Cobas 6000 (Roche Diagnostic), cuya transferibilidad de resultados fue previamente comprobada. Durante el período de estudio ambos analizadores cumplieron las especificaciones de calidad deseable basadas en la variabilidad biológica para la imprecisión ( $< 3,1\%$ ) y error total ( $< 7,2\%$ ), según resultados del Programa de Garantía de Calidad de los Laboratorios Clínicos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. La hemoglobina A1c fue medida mediante cromatografía líquida de alta resolución en los analizadores Variant I y Variant II (Bio-Rad), metodología certificada por el National Glycohemoglobin

Standardization Program (NGSP) y estandarizado frente al ensayo de referencia Diabetes Control and Complications Trial, de acuerdo a las recomendaciones de la ADA para el empleo de la hemoglobina A1c como criterio diagnóstico de DM. Durante el período de estudio, el método utilizado demostró una imprecisión inferior al 4%, criterio recogido en el Documento de Consenso para la armonización de los resultados en España de hemoglobina A1c<sup>5</sup>.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se emplearon los programas SPSS v 15.0 y EPIDAT 3.1/4.0. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana (amplitud intercuartil). Para la comparación de medias se utilizó el test t-Student. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Mediante el análisis de curvas ROC se evaluó el rendimiento diagnóstico de la hemoglobina A1c para el diagnóstico de cualquier forma de alteración del metabolismo glucídico (GAA, TDG y DM) y de la DM por separado. Se calculó la sensibilidad y especificidad de la hemoglobina A1c para los puntos de corte recomendados por la ADA para el diagnóstico de DM ( $\geq 6,5\%$ ) y de cualquier forma de alteración de la tolerancia a la glucosa ( $\geq 5,7\%$ ). Además, se analizó mediante el índice kappa ponderado la concordancia en el diagnóstico de ambos criterios, hemoglobina A1c y TTOG SOG 75 g, utilizado como test de referencia.

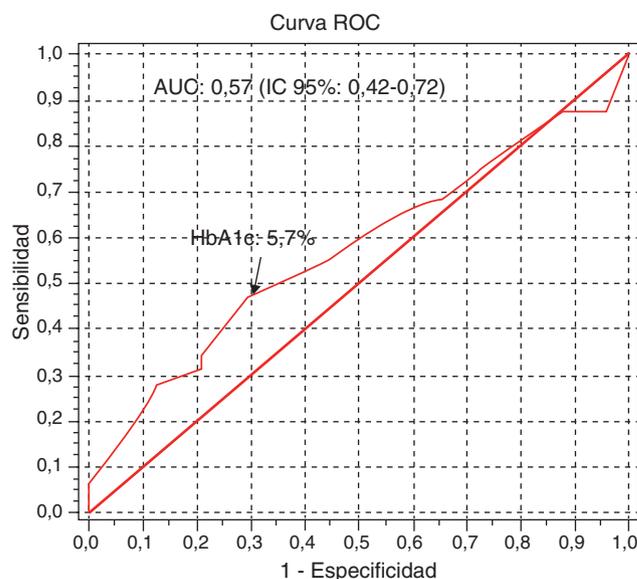
### Resultados

Se incluyeron en el estudio 56 mujeres, todas de origen caucásico, cuya edad media fue de 33,3 (4,6) años, con un índice de masa corporal pregestacional medio de 26,9 (4,8)  $\text{kg}/\text{m}^2$ . El tiempo medio transcurrido desde el parto fue de 11 (2) meses.

Tras el parto, 24 (42,9%) mujeres fueron normotolerantes y 32 (57,1%) presentaron alguna forma de alteración de la tolerancia a la glucosa: se diagnosticó DM en 7 (12,5%), GAA en 16 (28,6%), TDG en 2 (3,6%) y GAA con TDG en 7 (12,5%) mujeres. Las mujeres con DM presentaron una hemoglobina A1c significativamente más alta que aquellas sin DM postparto (6,1 [0,6] vs 5,5% [0,4];  $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se observó diferencia en la hemoglobina A1c entre mujeres con tolerancia normal a la glucosa y aquellas con cualquier forma de alteración de la tolerancia a la glucosa (GAA, TDG o DM) (5,5 [0,4] vs 5,6% [0,5]).

El área bajo la curva ROC de la hemoglobina A1c para la detección de cualquier forma de alteración del metabolismo glucídico fue 0,57 (intervalo de confianza (IC) 95%: 0,42-0,72; fig. 1), con una sensibilidad de 47% y una especificidad de 71% para un valor  $\geq 5,7\%$ . El área bajo la curva ROC de la hemoglobina A1c para el diagnóstico de DM fue 0,81 (IC 95%: 0,60-1,00; fig. 2), con una sensibilidad de 29% y una especificidad de 100% para un valor  $\geq 6,5\%$ . Para el diagnóstico de DM el valor de hemoglobina A1c con mayor rendimiento diagnóstico fue 5,7%, con una sensibilidad de 86% y una especificidad de 67%.

El índice kappa de concordancia en el diagnóstico de las distintas formas de alteración del metabolismo glucídico mediante hemoglobina A1c y mediante el TTOG SOG 75 g fue

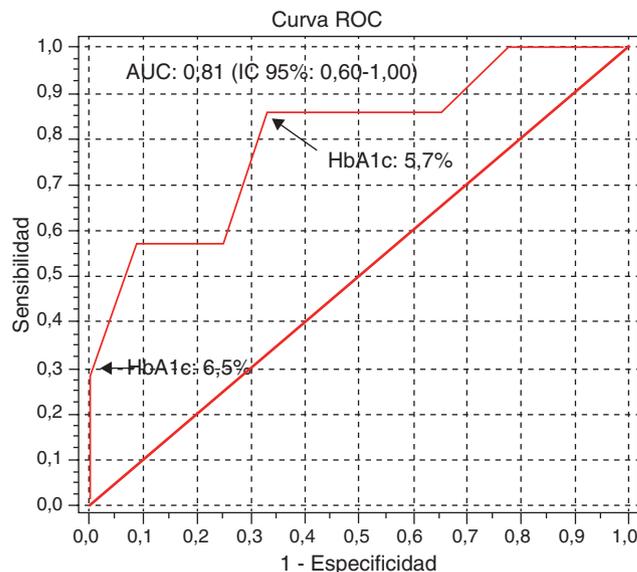


**Figura 1** Curva ROC de la hemoglobina A1c (HbA1c) para la detección de cualquier forma de alteración de la tolerancia a la glucosa. Pie de figura: AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

de 0,22 (IC 95%: 0,002-0,45). Un total de 28 mujeres (50%) fueron clasificadas de forma errónea cuando se utilizó como criterio diagnóstico la hemoglobina A1c para el diagnóstico de las distintas formas de alteración de la tolerancia a la glucosa (tabla 1); la hemoglobina A1c infraestimó el diagnóstico en 21 mujeres (37,5%) y lo sobrestimó en 7 (12,5%).

### Discusión

La DMG es el trastorno metabólico más común durante el embarazo, siendo su prevalencia en nuestro medio del 8,8%<sup>6</sup>, y se asocia a una mayor morbilidad fetal y materna,



**Figura 2** Curva ROC de la hemoglobina A1c (HbA1c) para el diagnóstico de DM. Pie de figura: AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

**Tabla 1** Concordancia en el diagnóstico de las distintas formas de alteración del metabolismo glucídico mediante hemoglobina A1c (HbA1c) y mediante el test de tolerancia oral a la glucosa con sobrecarga de 75 g (TTOG 75 g)

	TTOG 75 g		
	TNG	GAA y/o TDG	DM
<i>Hemoglobina A1c</i>			
TNG (Hb A1c < 5,7%)	17	16	1
GAA y/o TDG (Hb A1c: 5,7-6,4%)	7	9	4
DM (HbA1c ≥ 6,5%)	0	0	2

DM: diabetes mellitus; GAA: glucemia alterada en ayunas; TDG: tolerancia disminuida a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa.

incluyendo el aumento del riesgo de desarrollo en la mujer de DM, principalmente de tipo 2, y otras formas de alteración de la tolerancia a la glucosa después del parto<sup>1</sup>, lo que obliga a un seguimiento posparto para detectar alteraciones del metabolismo glucídico y cuadros asociados como el síndrome metabólico.

A pesar del pequeño tamaño muestral y el corto período de tiempo transcurrido desde el parto, la prevalencia de DM en este grupo de mujeres fue del 12,5% y de GAA y/o TDG del 44,6%, superior a la descrita en estudios similares<sup>7,8</sup>.

La reclasificación metabólica de la mujer con DMG se basa actualmente en la realización de un test de sobrecarga oral de glucosa. El alto grado de incumplimiento observado en nuestra área de salud en dicha reclasificación nos ha llevado a plantear la posibilidad de usar la hemoglobina A1c, parámetro recientemente incluido como criterio diagnóstico de DM y otras formas de alteración de la tolerancia a la glucosa, que no requiere de la medida en ayunas ni de una sobrecarga oral de glucosa, como una herramienta diagnóstica que mejore el seguimiento de este tipo de mujeres, contribuyendo así a un diagnóstico precoz de la DM y a la identificación de aquellas mujeres con un riesgo incrementado de padecer DM y enfermedades cardiovasculares.

En el presente estudio, la concordancia en la reclasificación metabólica mediante hemoglobina A1c y mediante el TTOG 75 g fue débil, con un alto porcentaje de mujeres mal reclasificadas cuando se empleó como criterio la hemoglobina A1c. Además, el rendimiento de esta, utilizando los puntos de corte recomendados por la ADA, no es adecuado para el diagnóstico de DM ni para la detección de cualquier forma de intolerancia a la glucosa. En un estudio reciente, con un tamaño muestral similar al nuestro, Kim C et al.<sup>9</sup> demostraron un área bajo la curva para detectar cualquier alteración del metabolismo glucídico de 0,76, superior al nuestro, con una sensibilidad de 75% y especificidad de 62% para un punto de corte de 5,7%. Probablemente, estas diferencias en el rendimiento diagnóstico sean consecuencia de 2 factores: la inclusión de mujeres de distinto origen étnico, dada la influencia de este sobre los valores de hemoglobina A1c<sup>10</sup> y la inclusión de mujeres con un tiempo mayor transcurrido desde el parto hasta la reclasificación, ya que la correlación entre hemoglobina A1c y glucemia en ayunas y tras SOG fue mayor en mujeres reclasificadas transcurrido más de un año desde el parto que en aquellas reclasificadas antes de un año tras el parto.

En conclusión, de nuestro estudio se deduce que, utilizando como puntos de corte los recomendados por la ADA,

la hemoglobina A1c no es un marcador útil para la reclasificación metabólica postparto en mujeres con antecedente reciente de DMG; una posible explicación sería la modificación de hábitos de conducta y alimenticios, y en algunos casos la necesidad de intervención terapéutica con insulina, requeridos tras el diagnóstico de DMG con el fin de mantener la normogluemia, que justificaría la mayor correlación entre la hemoglobina A1c y la glucemia en ayunas demostrada por Kim et al.<sup>9</sup> en aquellas gestantes en las que el tiempo transcurrido desde el parto hasta la reclasificación fue mayor. A pesar de ser una medida fácilmente accesible, antes de recomendar el uso de la hemoglobina A1c como criterio diagnóstico de intolerancia a la glucosa en esta población sería adecuada la realización de estudios con mayor tamaño muestral, que validen los puntos de corte recomendados o redefinan dichos puntos de corte, teniendo en cuenta la posible influencia de factores como el tiempo transcurrido desde el parto o el origen étnico de las pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 1999;341:1749-56.
2. Kim C, Newton KM, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25:1862-8.
3. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª ed.). *Av Diabetol* 2006;22:73-87.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34:S62-9.
5. Goberna R, Aguilar-Diosdado M, Santos Rey K, Mateo J. Documento de Consenso para la armonización de resultados de hemoglobina A1c en España. *Rev Lab Clin.* 2009;2:56-8.
6. Corcoy R, Lumberras B, Bartha JL, Ricart W. Grupo Español de Diabetes y Embarazo Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? *Gac Sanit.* 2010;24:361-3.
7. Ogonowski J, Miazgowski T. The prevalence of 6 weeks postpartum abnormal glucose tolerance in Caucasian women

- with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:239-44.
8. Picón MJ, Murri A, Muñoz JC, Fernández JC, Tinahones FJ. Reevaluación posparto en mujeres con antecedente de diabetes mellitus gestacional: utilidad de la hemoglobina glicosilada. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:9.
  9. Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34:1949-51.
  10. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2007;10:2453-7.