



THE NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

# Guías de Práctica del Laboratorio Clínico

## Guías y recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la Diabetes *Mellitus*

### Capítulos 1 a 6

---

**EDITADO POR**

**David B. Sacks**

**David B. Sacks**

Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD

**Mark Arnold**

Department of Chemistry, University of Iowa, Iowa City, IA

**George L. Bakris**

Department of Medicine, Hypertensive Disease Unit, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Chicago, Chicago, IL

**David E. Bruns**

Department of Pathology, University of Virginia Medical School, Charlottesville, VA

**Andrea Rita Horvath**

Screening and Test Evaluation Program, School of Public Health, University of Sydney, SEALS Department of Clinical Chemistry, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia

**M. Sue Kirkman**

American Diabetes Association, Alexandria, VA

**Ake Lernmark**

Department of Clinical Sciences, Lund University/CRC, Skane University Hospital Malmö, Malmö, Sweden

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

**Boyd E. Metzger**

Division of Endocrinology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL

**David M. Nathan**

Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Diabetes Center, Boston, MA, and Pathobiology, University of Toronto, Ontario, Canada

*The National Academy of Clinical Biochemistry Board of Directors* aprobó este documento (PID 6278) en enero de 2011.

La NACB es la *Academia de la Asociación Norteamericana de Bioquímica Clínica*.

Este documento ha sido traducido con permiso de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB).

La NACB no se hace responsable de la exactitud de la traducción. Los puntos de vista presentados son los de los autores y no necesariamente los de la NACB.

---

Copyright © 2011 by the American Association for Clinical Chemistry, Inc and the American Diabetes Association. Todos los derechos reservados.

---

### Tabla de Contenidos

	Preámbulo
Capítulo 1.	Introducción
Capítulo 2.	Glucosa
Capítulo 3.	Medidores de Glucosa
Capítulo 4.	Análisis de Glucosa Continuo Mínimamente Invasivo
Capítulo 5.	Análisis de Glucosa No-Invasivo
Capítulo 6.	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
Capítulo 7.	Glucosa en Orina
Capítulo 8.	Prueba de Cetonas
Capítulo 9.	Hb A1c
Capítulo 10.	Marcadores Genéticos
Capítulo 11.	Marcadores Autoinmunes
Capítulo 12.	Albuminuria (anteriormente microalbuminuria)
Capítulo 13.	Distintos Analitos Potencialmente Importantes
	Referencias
	Agradecimientos
	Apéndice

## Preámbulo

### Métodos para la Actualización de las Guías de la NACB de Diabetes Mellitus para la Práctica en el Laboratorio Clínico

La *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) ha desarrollado guías basadas en la evidencia para temas relacionados con la práctica en el laboratorio clínico. Estas guías se actualizan cada 5 años y se encuentran disponibles en el sitio Web de la NACB (<http://www.aacc.org/members/nacb>). La NACB publicó sus "Guías y Recomendaciones para el Análisis de Laboratorio en el Diagnóstico y Manejo de la Diabetes Mellitus" en 2002 (1). Las mismas se revisaron y actualizaron por medio de un abordaje basado en la evidencia, en especial en áreas en las que ha surgido nueva evidencia desde la publicación del año 2002. El proceso de actualización de las recomendaciones de las guías siguió los procedimientos operativos estándares para la preparación, publicación y edición de las guías para la práctica en el laboratorio clínico de la NACB. Los pasos clave se sintetizan en la Figura 1 y se los explica más abajo. El proceso de actualización de la guía fue diseñado para cumplir con los criterios de calidad metodológica del *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II Instrument* (2).

Figura 1. Proceso de actualización de la guía de la NACB para Diabetes Mellitus.

PASO 1: Determinar el alcance y los temas clave de las guías
PASO 2: Determinar el grupo al que va dirigida la guía y establecer un equipo multidisciplinario para la misma
PASO 3: Identificar áreas clave para revisiones y definir la estructura y la metodología de la guía actualizada
PASO 4: Definir y priorizar preguntas clave
PASO 5: Buscar sistemáticamente en la literatura preguntas de alta prioridad y seleccionar publicaciones clave relevantes
PASO 6: Someter las publicaciones clave a revisiones críticas de expertos. Extraer datos en tablas de evidencia
PASO 7: Definir la calidad de la evidencia que subyace a cada recomendación
PASO 8: Publicar el primer borrador de la guía para comentarios del público
PASO 9: Incorporar comentarios, clasificar las recomendaciones y preparar el segundo borrador de la guía
PASO 10: Publicar el segundo borrador de la guía para comentarios del público y enviar la versión final del borrador a la NACB para su revisión y aprobación

PASO 1: Determinar el alcance y los temas clave de la guía

El alcance y el propósito de esta guía es primordialmente centrar la atención en los aspectos del laboratorio que tienen relación con la realización de pruebas en los contextos de diabetes *mellitus* tipo 1 y 2 (DM). No tiene relación con ningún aspecto del manejo clínico de DM que ya son cubiertos por la *American Diabetes Association* (ADA) o las guías de la OMS. En enero de cada año, la ADA publica en *Diabetes Care* un suplemento llamado "*Clinical Practice Recommendations*." Este suplemento, que es una compilación de todas las declaraciones de posición de la ADA relacionadas con la práctica clínica, es una importante fuente para los profesionales de la salud que atienden a los pacientes con DM. La guía de la NACB tiene la intención de complementar las guías ADA y evitar la duplicación o repetición de la información. Por consiguiente, se centra en los aspectos prácticos de la atención para ayudar en la toma de decisiones relacionadas con el uso o la interpretación de las pruebas de laboratorio durante el *screening*, el diagnóstico o el control de los pacientes con DM.

PASO 2: Determinar el grupo al que va dirigida la guía y establecer un equipo multidisciplinario para la misma

La meta primaria de estas recomendaciones incluye a médicos generalistas, médicos clínicos, enfermeros, y otros trabajadores en el área de la salud que están directamente involucrados en la atención de los pacientes diabéticos, como también a los profesionales del laboratorio. Las guías pueden ser usadas por los pacientes cuando sea necesario (por Ej. para el autocontrol de glucosa en sangre), por quienes tomen decisiones políticas, y por quienes contratan servicios de salud, como también por investigadores. Además, las guías podrían asesorar a la industria y a los fabricantes acerca de cómo usar o desarrollar ensayos para el manejo de DM en el laboratorio.

El comité de la guía incluyó a representantes de las partes interesadas quienes se espera puedan aplicar estas recomendaciones en primer lugar. Los expertos del equipo de la guía aparecen en una lista en esta guía (3) y representaban a la NACB (D.B. Sacks, D.E. Bruns) y la ADA (M.S. Kirkman). El comité de la guía incluyó expertos clínicos (G.L. Bakris, A. Lernmark, B.E. Metzger, D.M. Nathan) y expertos del laboratorio (D.B. Sacks, D.E. Bruns, M. Arnold, A.R. Horvath) cuya área clave de investigación y práctica es la DM. Los miembros del comité de la guía provenían mayormente de los Estados Unidos. Las perspectivas y visiones de las distintas organizaciones internacionales y nacionales que representan a los profesionales del laboratorio y de la clínica, así como a las otras potenciales partes interesadas (en-

tre ellos otros proveedores de la atención de la salud, los formuladores de políticas, los entes regulatorios, las compañías de seguros de salud, investigadores y la industria) fueron tenidos en cuenta durante el proceso de consulta pública (ver pasos 8 y 10) (ver Apéndice Tabla 1 en la versión *on-line* en inglés).

El comité de la guía no recibió ningún apoyo, honorario, o algún otro financiamiento directo relacionado al desarrollo de esta guía.

La NACB apoyó el proceso de desarrollo por medio del otorgamiento de fondos para cubrir los gastos de las reuniones y aportando apoyo administrativo. Las visiones de los funcionarios y personal de la NACB no han influido sobre el contenido de la guía. Todos los autores que contribuyeron al desarrollo de las recomendaciones de esta guía han denunciado (por medio del formulario de la declaración oficial de la NACB) la existencia de cualquier relación financiera, personal o profesional que pudiese generar conflictos de interés con esta guía. Estas declaraciones son parte del documento de la guía publicado en el sitio Web de la NACB.

### PASO 3: Identificar áreas clave para revisiones y definir la estructura y la metodología de la guía actualizada

El director del comité de la guía (D.B. Sacks) se desempeñó como editor y designó autores líderes para cada capítulo. Los autores revisaron la edición 2002 de las guías DM de la NACB (1) e identificaron áreas clave a ser revisadas y actualizadas. El equipo de la guía discutió el alcance y los métodos del proceso de actualización en una reunión personal que fue seguida por varias teleconferencias e intercambios de *e-mails* entre los autores coordinados por el editor y la NACB. El grupo de la guía decidió que la estructura de la misma permanecería del mismo modo que en el documento de 2002 y que cubriría virtualmente todos los análisis clave que se usan en primer lugar en el diagnóstico y manejo de los individuos con DM. Como en el documento anterior, las pruebas de lípidos y factores de riesgo cardiovascular relacionados no están cubiertas en esta actualización pero se las trata en una guía de la NACB separada (4). Para cada área de prueba que se discuta, la guía resalta el uso clínico y los fundamentos para la prueba o pruebas; los aspectos pre-analíticos, analíticos e interpretativos de cada prueba y cuando sea relevante, consideraciones emergentes para investigaciones futuras.

### PASO 4: Definir y priorizar las preguntas clave

Los autores líderes usaron el proceso de revisión delineado anteriormente para definir preguntas

clave específicas a ser incluidas en un formulario desarrollado para este proceso. Se les enviaron estas preguntas a todos los miembros del comité de las guías para una revisión independiente y para ser priorizadas, proceso que utilizó criterios pre-establecidos en conexión con la relación entre la realización de las pruebas y los resultados (ver Apéndice Tabla 2, versión *on-line*). Los autores usaron las categorías y notas explicativas ofrecidas (ver Apéndice Tabla 2, versión *on-line*) para documentar los fundamentos de su priorización o aportaron su propio razonamiento individualmente. Los autores asignaron una puntuación de prioridad en una escala del 1 al 4 (muy importante, importante, moderadamente importante, o menos importante, respectivamente). Las respuestas independientes que dieron todos los autores fueron la base de la realización de un borrador de la lista de prioridades consensuada. Las preguntas clave finales con puntajes de prioridad y las categorías de razonamiento se presentan en las tablas de evidencia (ver Apéndice Tabla 3, versión *on-line*).

### PASO 5: Buscar sistemáticamente en la literatura preguntas de alta prioridad y seleccionar publicaciones clave relevantes

Las cuestiones clave que obtuvieron el puntaje de prioridad más alto fueron cubiertas por un enfoque más sistemático durante la búsqueda y evaluación de la evidencia actualmente disponible en la literatura. Otros temas que fueron considerados menos importantes fueron abordados de un modo menos riguroso. Debido a que esta guía es una actualización de la versión de 2002, los autores limitaron sus búsquedas al período que comienza en enero de 2002. Las guías relacionadas con el tópico fueron investigadas en la base de datos de la *Agency for Healthcare Research and Quality National Guideline Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov/>). Se buscaron revisiones y meta-análisis sistemáticos usando la función *Clinical Queries-Find Systematic Reviews de PubMed*. Si estas publicaciones no se encontraban, se utilizaron otras bases de datos aparte de PubMed y Embase para buscar la literatura primaria. Debido a que el grupo de autores incluyó a expertos líderes en sus campos de acción, los archivos personales de los autores, las comunicaciones con expertos e información no publicada o en proceso de prueba también se puso a disposición para ser utilizada en el proceso de actualización de la guía. Se agregaron citas de literatura adicional durante los períodos de comentarios (ver más abajo).

Los autores seleccionaron publicaciones relevantes clave para la actualización de cada sección, y el

editor de las guías (D.B. Sacks) y los autores líderes de otras secciones (D.E. Bruns, M.S. Kirkman, D.M. Nathan) actuaron como revisores expertos independientes para evitar una selección sesgada de los trabajos. Cuando el equipo de las guías devolvió y acordó con las recomendaciones de las guías existentes que ya habían cubierto ampliamente la cuestión clave y habían alcanzado conclusiones concordantes, el equipo de las guías simplemente adoptó y referenció las recomendaciones publicadas para evitar duplicación de las publicaciones.

PASO 6: Someter las publicaciones clave a revisiones críticas de expertos.  
Extraer los datos en tablas de evidencia

La revisión crítica de las publicaciones clave seleccionadas constituyó la base para establecer el nivel y la calidad de la evidencia que subyace a cada recomendación (ver paso 7 para detalles). Los autores de las secciones y un experto en metodología (A.R. Horwath) extrajeron datos y los transformaron en tablas de evidencia (ver Apéndice para Tabla 3 versión *on-line*). Estas tablas presentan todas las cuestiones clave junto con sus puntajes de prioridad (paso 4). Las recomendaciones relacionadas y sus clasificaciones a partir de las guías de 2002 fueron alineadas con aquellas de las recomendaciones actualizadas (ver columnas 1 y 2 en Apéndice Tabla 3 versión *on-line*). En la recomendación actualizada, los autores resaltaron los cambios en el texto original en letra negrita y ofrecieron explicaciones por los cambios cada vez que fue necesario (columna 3). Se incluyeron en la lista referencias clave respaldando la nueva recomendación (columna 4).

PASO 7: Definir la calidad de la evidencia que subyace a cada recomendación

Grupo de Trabajo para la Valoración, el Desarrollo y la Evaluación (GRADO) (6–12). En este sistema, la calidad general del cuerpo de la evidencia (paso 7) y la fuerza de las recomendaciones (paso 9) se gradúan separadamente. La calificación del *cuerpo* de la evidencia se basa en (a) el nivel de la evidencia de estudios *individuales* definidos por su diseño de estudio y calidad metodológica; (b) la consistencia de los resultados entre distintos estudios; (c) lo directo de las comparaciones; y (d) las estimaciones de precisión del efecto. La Tabla 1 ofrece una explicación detallada de las categorías a nivel de la evidencia y estos elementos del esquema de clasificación para la calidad de la evidencia.

Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia.

<p><b>LA CALIDAD DEL CUERPO DE LA EVIDENCIA SE BASA EN:</b></p> <p><b>Nivel de evidencia:</b> Esto se refiere a los métodos de estudio detallados y la calidad de su ejecución, es decir, la calidad metodológica de los estudios <i>individuales</i>. El nivel de evidencia puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Alto</i>: si el estudio tiene un diseño apropiado para la pregunta que se está haciendo y si está bien conducido en poblaciones representativas y está libre de sesgos relacionados con el diseño.</li> <li>– <i>Moderado</i>: si el estudio tiene un diseño apropiado para la pregunta que se está haciendo pero sufre de algunos sesgos relacionados con el diseño que podrían influir sobre las conclusiones hasta un cierto punto pero no afectarían significativamente resultados o conclusiones importantes para el paciente.</li> <li>– <i>Bajo</i>: si el estudio está mal diseñado y conducido y existe una alta probabilidad de que sus conclusiones estén ampliamente sesgadas y sean engañosas.</li> </ul> <p><b>Consistencia de los resultados entre los distintos estudios:</b> es decir, cuando los resultados son heterogéneos entre los estudios, la inconsistencia de los resultados reduce la fuerza de la evidencia.</p> <p><b>Comparaciones directas:</b> Resultan ser indirectas y la calidad se ve reducida cuando, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La evidencia está directamente relacionada con la pregunta real;</li> <li>– La población en estudio difiere de aquella a la que se le aplicarían los resultados del estudio en la práctica;</li> <li>– La prueba en el estudio difiere (por Ej. en su actuación analítica, o ha emergido una nueva generación de la misma prueba) de la que se usa o recomienda comúnmente en la práctica;</li> <li>– El resultado de interés para la guía difiere del que se estudió en la prueba.</li> </ul> <p><b>Estimaciones de precisión del efecto:</b> Si el estudio es relativamente pequeño e incluye a pocos pacientes o episodios, el intervalo de confianza en torno a la estimación del efecto es relativamente grande, y la imprecisión de los resultados da lugar a una degradación de la calidad de la evidencia.</p> <p><b>ESCALA DE CLASIFICACIÓN PARA LA CALIDAD GENERAL DEL CUERPO DE LA EVIDENCIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Alta</i>: Investigaciones más detalladas probablemente no cambien nuestra confianza en la estimación del efecto. El cuerpo de la evidencia surge de estudios individuales de alto nivel que están suficientemente potenciados y que proporcionan resultados precisos y consistentes directamente aplicables a una población relevante.</li> <li>– <i>Moderada</i>: Investigaciones más detalladas probablemente tengan un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y pueden cambiar la estimación y la recomendación. El cuerpo de la evidencia surge de estudios individuales a nivel alto/moderado que son suficientes para determinar los efectos, pero la fuerza de la evidencia está limitada por el número, la calidad o la consistencia de los estudios incluidos; por la generalización de los resultados a la práctica de rutina, o la naturaleza indirecta de la evidencia.</li> <li>– <i>Baja</i>: Investigaciones más detalladas muy probablemente tengan un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambien la estimación y la recomendación. El cuerpo de la evidencia es de un nivel bajo y surge de estudios con fallas de diseño serias o con una evidencia que sea indirecta.</li> </ul> <p><b>Muy baja:</b> Cualquier estimación del efecto es muy incierta: La recomendación puede cambiar cuando una evidencia de más alta calidad se encuentra disponible.</p> <p>La evidencia es insuficiente para evaluar los efectos en los resultados en los aspectos de la salud debido al número o a la fuerza limitada de los estudios, a importantes defectos en su diseño o conducta, vacíos en la cadena de evidencias, o falta de información.</p>
--

Los miembros del comité de las guías recibieron explicaciones y asesoramiento detallado, así como el apoyo metodológico sobre cómo usar el esquema de clasificación. En esta etapa del proceso de desarrollo de las guías, los autores de las secciones indicaron el diseño del estudio (ver columna 5 en Apéndice Tabla 3 versión *on-line*) y el nivel de la evidencia (columna 6) de todos los estudios individuales en la lista de las tablas de la evidencia. La calidad de la totalidad de la evidencia que subyace a cada recomendación se estableció por medio de los criterios mencionados más arriba (columna 7).

#### PASO 8: Publicar el primer borrador de la guía para comentarios del público

El primer borrador de las guías se publicó en el sitio Web de la NACB para solicitar revisiones y devoluciones públicas. Las recomendaciones del borrador que todavía no han sido clasificadas fueron enviadas a un número de organizaciones externas (ver Apéndice Tabla 1 versión *on-line*) para revisión por pares y comentarios de expertos que podrían ser enviados por medio del sitio Web de la NACB o por correo. La guía borrador se presentó también en la conferencia de consenso de Arnold O. Beckman de 2007, y las discusiones que se llevaron a cabo allí fueron grabadas.

#### PASO 9: Incorporar comentarios, clasificar las recomendaciones y preparar el segundo borrador de la guía

El equipo de las guías revisó y discutió los comentarios recibidos y le realizaron muchos cambios al primer borrador para reflejar las miradas de otros colegas, organizaciones o individuos externos. El borrador enmendado de las guías también se presentó en la reunión anual de la AACC de 2009 y se lo usó para las recomendaciones de clasificación.

El grado o la fuerza de la recomendación hace referencia al grado de confianza colectiva en el que los efectos deseados de una recomendación superan los efectos potenciales no deseados. Entre los efectos deseados de una recomendación pueden encontrarse mejoras en los resultados relativos a la salud, a la organización o a la economía, o en aspectos del cuidado de la salud. La calidad de la evidencia (paso 7, Tabla 1) es solamente un elemento en la elaboración de recomendaciones para la práctica. Además de la evidencia científica se aportaron análisis exhaustivos que equilibraron los potenciales beneficios y desventajas con lo que se percibe son las preferencias de los pacientes, con las consideraciones bioéticas y los impactos organizativos y económicos de la realización de las pruebas (5) (6) (9–12). Los análisis

exhaustivos por lo tanto pueden haber mejorado o degradado una recomendación. Las categorías para clasificar las recomendaciones se muestran en la Tabla 2.

Durante el proceso de juicio considerado, el comité de la guía estuvo desde un primer momento guiado por dos valores bioéticos principales: beneficencia y no-malevolencia. El grupo de las guías también observó el primer principio de la bioética, es decir, el respeto por la autonomía de los pacientes y las capacidades de toma de decisiones de los individuos cuando realizan sus propias elecciones. El grupo de la guía asume que los usuarios meta también abordarán este principio bioético núcleo al usar estas guías en la práctica (13). El comité de la guía reconoce que no pudo cubrir universalmente otros principios bioéticos, como el de justicia y el de equidad. Tal como se mencionó anteriormente, los miembros del equipo de la guía, así como los individuos que comentaron las recomendaciones en su mayoría provenían de los Estados Unidos y otros países desarrollados. Sus visiones y experiencias por lo tanto afectaron necesariamente los procesos de juicio considerado y del consenso implicados en la formulación de las recomendaciones. El equipo de la guía tampoco pudo considerar explícitamente las implicancias sobre el costo de las recomendaciones en distintos entornos de recursos, a pesar de que las recomendaciones se formularon de un modo genérico con conciencia del costo.

Con frecuencia, las recomendaciones en las guías de diagnóstico están sustentadas en primer lugar por el consenso de expertos. Esto refleja la pobre calidad de la evidencia que a menudo existe, o la falta de evidencia o lo indirecto de la misma acerca de que la intervención sea relevante para los resultados de los pacientes. Para evitar la influencia de personalidades dominantes y la sobre-representación de las opciones individuales o las visiones de los expertos, el equipo de la guía alcanzó consenso cuando la base de la evidencia fue inconsistente, débil o estuvo ausente. La matriz en la Tabla 3 ayudó en la asignación de los grados finales de las recomendaciones. El experto en metodología pre-clasificó las recomendaciones utilizando la información en las columnas 5, 6 y 7 de las tablas de evidencia elaboradas por los miembros del comité (ver Apéndice Tabla 3 versión *on-line*). Los autores revisaron las clasificaciones y le devolvieron las tablas de evidencia enmendadas al experto en metodología para ser completadas. Los miembros del comité agregaron comentarios o notas explicativas cada vez que fue necesario (columna 8) para resaltar la transparencia y reproductividad del juicio considerado y el proceso de consenso de la clasificación y abordar la adaptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones finales. Todas las secciones fueron revisadas por el representante de ADA (M.S. Kirkman), un experto clínico (D.M. Nathan), y un experto en metodología (A.R. Horvath) y fueron editadas por el director del comité de la guía (D.B. Sacks).

PASO 10: Publicar el segundo borrador de la guía para comentarios del público y enviar la versión final a la NACB para su revisión y aprobación

El segundo borrador de la guía con recomendaciones clasificadas fue publicado en el sitio Web de la NACB como último llamado para comentarios públicos. Las recomendaciones de la guía también fueron revisadas por el Comité de Práctica Profesional de la ADA. Se recibieron e incorporaron varios comentarios, y el borrador final de la guía fue sometido a revisión por los *Evidence-Based Laboratory Medicine Committee* de la AACC y de la NACB en forma conjunta. Luego de abordar los comentarios de los revisores, el comité de la guía la envió al Directorio de la NACB, que la aprobó antes de su lanzamiento oficial para ser publicada.

Tabla 2. Clasificación de la fuerza de las recomendaciones.

<p><b>A. LA NACB RECOMIENDA FUERTEMENTE LA ADOPCIÓN:</b></p> <p>Las recomendaciones fuertes <i>a favor</i> de la adopción se hacen cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe evidencia de alta calidad y un fuerte o muy fuerte consenso de los expertos acerca de que la intervención mejora los resultados importantes sobre la salud y que los beneficios sustantivamente superan a las desventajas; <i>o</i></li> <li>• Existe evidencia de moderada calidad y un fuerte o muy fuerte consenso de los expertos acerca de que la intervención mejora los resultados importantes sobre la salud y que los beneficios sustantivamente superan a las desventajas.</li> </ul> <p>Las recomendaciones fuertes <i>en contra</i> de la adopción se hacen cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe evidencia de alta calidad y un fuerte o muy fuerte consenso de los expertos acerca de que la intervención es ineficaz o que los beneficios están muy bien equiparados con las desventajas, o que las desventajas claramente superan a los beneficios; <i>o</i></li> <li>• Existe evidencia de moderada calidad y un fuerte o muy fuerte consenso de los expertos acerca de que la intervención es ineficaz o que los beneficios están muy bien equiparados con las desventajas, o que las desventajas superan a los beneficios.</li> </ul> <p><b>B. LA NACB RECOMIENDA LA ADOPCIÓN</b></p> <p>Las recomendaciones <i>a favor</i> de la adopción se hacen cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe evidencia de moderada calidad y un moderado consenso de los expertos acerca de que la intervención mejora los resultados sobre la salud importantes y que los beneficios superan a las desventajas; <i>o</i></li> <li>• Existe evidencia de baja calidad pero un fuerte o muy fuerte consenso y un alto nivel de confianza de parte de los expertos acerca de que la intervención mejora los beneficios sobre la salud importantes y que los beneficios superan a las desventajas; <i>o</i></li> <li>• Existe evidencia de muy baja calidad pero un muy fuerte consenso y un muy alto nivel de confianza de parte de los expertos acerca de que la intervención mejora los beneficios sobre la salud importantes y que los beneficios superan a las desventajas.</li> </ul>
---

Las recomendaciones *en contra* de la adopción se realizan cuando:

Existe una evidencia de calidad moderada y un nivel de consenso de los expertos acerca de que la intervención es ineficaz o de que los beneficios están muy bien equiparados con las desventajas, o que las desventajas superan a los beneficios; *o*

Existe una evidencia de calidad baja aunque un fuerte o muy fuerte consenso y un alto nivel de confianza de los expertos acerca de que la intervención es ineficaz o de que los beneficios están muy bien equiparados con las desventajas, o que las desventajas superan a los beneficios; *o*

Existe una evidencia de calidad baja aunque un muy fuerte consenso y un muy alto nivel de confianza de los expertos acerca de que la intervención es ineficaz o de que los beneficios están muy bien equiparados con las desventajas, o de que las desventajas superan a los beneficios; *o*

**C. LA NACB CONCLUYE QUE EXISTE INSUFICIENTE INFORMACIÓN PARA REALIZAR ALGUNA RECOMENDACIÓN**

El Grado C se aplica en las siguientes circunstancias:

La evidencia está ausente, es escasa, o de muy baja calidad, el balance de los beneficios y las desventajas no puede ser determinado, y no existe ningún nivel de consenso de los expertos o es muy bajo a favor o en contra de la adopción de la recomendación. A cualquier nivel de evidencia –particularmente si la evidencia es heterogénea o inconsistente, indirecta, o incierta– si no hay consenso de los expertos a favor o en contra de la adopción de la recomendación.

**GPP. LA NACB LO RECOMIENDA COMO PUNTO DE BUENA PRÁCTICA**

Los puntos de buena práctica (GPP) son recomendaciones que en su mayoría están guiadas por el consenso de los expertos y acuerdos profesionales y se basan en la información presentada más abajo y/o en la experiencia profesional, o en estándares de mejores prácticas ampliamente aceptados. Esta categoría aplica predominantemente a los aspectos técnicos de la práctica del laboratorio (por Ej. pre-analíticos, analíticos, post-analíticos), de la organización, económicos o del manejo de la calidad. En estos casos, la evidencia a menudo surge de estudios de observación, informes de auditoría, series de caso o estudios de caso, revisiones no-sistemáticas, orientaciones o documentos técnicos, guías no basadas en la evidencia, opiniones personales, consenso de expertos, o declaraciones de posición. Las recomendaciones a menudo se basan en datos empíricos, la práctica corriente, requerimientos de calidad, y estándares establecidos por autoridades profesionales, organismos legislativos o de acreditación, entre otros.

## Implementación y Revisión

Para ayudar a la implementación, se sintetizan más abajo las recomendaciones clave de la guía y sus clasificaciones. En las tablas se presentan criterios clave para el diagnóstico y la evaluación del riesgo, y se presenta un algoritmo de diagnóstico para la realización de pruebas de albúmina en orina. La mayoría de las recomendaciones están expresadas de modo tal que

Tabla 3. Matriz para la asignación de clasificaciones a las recomendaciones de la guía.

Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia	Acuerdo de los expertos
(Tabla 2)	(Tabla 1)	
A: Altamente recomendada	Alta	Fuerte-muy fuerte
	Moderada	
B: Recomendada	Moderada	Moderada
	Baja	Fuerte-muy fuerte
	Muy baja	Muy fuerte
C: Insuficiente información para realizar la recomendación	Muy baja Baja, moderada, alta	Con o sin muy débil acuerdo
GPP: Punto de buena práctica	Consenso de Expertos sobre la mejor práctica	

las puede convertir fácilmente en indicadores de actuación clave con fines de auditoría local.

A pesar de que las recomendaciones se han desarrollado para un uso nacional e internacional y están destinadas a ser genéricas, ciertos elementos de esta guía no reflejarán visiones que se sostienen universalmente, y otros elementos probablemente tengan aplicabilidad limitada en los entornos del cuidado de la salud que no tienen los recursos suficientes para adoptar las recomendaciones. El comité de estas guías recomienda a los usuarios adoptar las recomendaciones a sus entornos locales. Durante tales procesos de adaptación, las tablas de evidencia que se presentan (ver Apéndice Tabla 3 versión *on-line*) podrían ayudar a los usuarios a tomar decisiones informadas.

La próxima revisión de esta guía está planificada para dentro de 5 años, a menos que antes surja alguna evidencia para áreas de alta prioridad en el manejo del laboratorio de pacientes con DM.

#### Abreviaturas No-Estándares

Las abreviaturas no-estándares que aparecen a lo largo de este documento son las siguientes: IDDM, diabetes *mellitus* insulino-dependiente; GDM, diabetes *mellitus* gestacional; FPG, glucosa en plasma en ayunas; NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*; OGTT, prueba de tolerancia a la glucosa oral; NACB, *National Academy of Clinical Biochemistry*; ADA, *American Diabetes Association*; GPP, punto de buena práctica; IDF, *International Diabetes Federation*; Hb A1c, hemoglobina A1c; QALY, año de

*Prospective Diabetes Study*; DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*; CAP, *College of American Pathologists*; DKA, cetoacidosis diabética; ICU, unidad de cuidados intensivos; SMBG, glucosa en sangre auto-monitoreada; GHb, hemoglobina glucosilada; DiGEM, *Diabetes Glycaemic Education and Monitoring* (prueba); ISO, *International Organization for Standardization*; CGM, monitoreo continuo de glucosa; FDA, *US Food and Drug Administration*; IADPSG, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*; HAPO, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (estudio); AcAc, acetoacetato;  $\beta$ HBA, ácido  $\beta$ -hydroxybutyric; NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program*; eAG, glucemia media estimada; ADAG, *A1c-Derived Average Glucose* (estudio); ACCORD, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (estudio); HEDIS, *Healthcare Effectiveness Data and Information Set*; MODY, diabetes tipo adulto de inicio en jóvenes; ICA, anticuerpos antiislotos de citoplasma celular; HNF, factor nuclear del hepatocito; VNTR, variable nucleotide de repeticiones en tándem; IAA, autoanticuerpo anti insulina ; GAD65A, autoanticuerpos a isoforma 65-kDa de ácido glutámico decarboxilasa; IA-2A, autoanticuerpo a antígeno insulinoma 2 ; IA-2 $\beta$ A, autoanticuerpo a antígeno de antiinsulina 2 $\beta$ ; Zn-T8A, autoanticuerpo a transportador de zinc 8; LADA, diabetes autoinmune latente del adulto ; DPT-1, *Diabetes Prevention Trial of Type 1 Diabetes*; DASP, *Diabetes Autoantibody Standardization Program*; JDF, *Juvenile Diabetes Foundation*; JNC, *Joint National Committee*; NKF, *National Kidney Foundation*; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada.

Tabla 4. *Recomendaciones clave*

Recomendación	Grado
Glucosa	
Cuando se usa la glucosa para establecer el diagnóstico de la diabetes, se debe medir en plasma	A (alto)
Cuando la glucosa se usa para el <i>screening</i> de individuos de alto riesgo, se debe medir en plasma venoso.	B (moderado)
La medición de glucosa en plasma debe realizarse en un laboratorio acreditado cuando se utiliza para el diagnóstico o el <i>screening</i> de diabetes.	GPP
Es necesario realizar estudios de <i>outcomes</i> para determinar la efectividad del <i>screening</i> .	C (moderado)
No está recomendada la medición de rutina de concentraciones de glucosa en plasma en un laboratorio acreditado como modo primario de control o terapia de evaluación en individuos con diabetes.	B (bajo)
La sangre para análisis de glucosa en plasma en ayunas debe extraerse durante la mañana posterior a que el individuo haya ayunado durante toda la noche (al menos 8 h).	B (bajo)
Para minimizar la glucólisis, se deberá colocar el tubo de la muestra de inmediato en una suspensión de agua congelada, y se deberá separar el plasma de las células dentro de los 30 min. Si no se puede lograr lo antes mencionado, se deberá usar un tubo con inhibidor de glucólisis rápidamente efectivo, como <i>buffer</i> de citratos, para recoger la muestra. Para prevenir la glucólisis no se debería confiar en los tubos con inhibidores de la enolasa solamente, como el fluoruro de sodio.	B (moderado)
Sobre la base de la variación biológica, la medición de glucosa debe tener una imprecisión analítica $\leq 2,9\%$ , un sesgo $\leq 2,2\%$ , y un error total $\leq 6,9\%$ . Para evitar clasificar a los pacientes de manera errónea, la meta del análisis de glucosa debe ser minimizar el error analítico total, y los métodos no deben tener sesgo mensurable.	B (bajo)
Medidores de Glucosa	
Existen insuficientes datos publicados que apoyen el papel de los medidores portátiles y de muestras sanguíneas por punción cutánea (punción en el dedo) en el diagnóstico de diabetes o para el <i>screening</i> de la población.	C (moderado)
La imprecisión de los resultados, junto con diferencias sustanciales entre los medidores, excluye al uso de los medidores de glucosa del diagnóstico de diabetes y limita su utilidad en el <i>screening</i> para diabetes.	A (moderado)
Se recomienda SMBG para todos los pacientes con diabetes tratados con insulina.	A (alto)
En los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dieta y agentes orales, SMBG puede ayudar a que se logre un mejor control, particularmente cuando se inicia la terapia o se la cambia. Sin embargo, los datos son insuficientes para proclamar que existe una mejora asociada con los resultados de la salud. El papel de SMBG en los pacientes con diabetes tipo 2 estable controlada solamente por dieta es desconocido.	C (alto)
Se debe instruir a los pacientes acerca del uso correcto de los medidores de glucosa, inclusive el control de la calidad. La comparación entre SMBG y el análisis de glucosa en laboratorio actual debe realizarse en intervalos regulares para evaluar el rendimiento de los medidores en las manos del paciente.	B (moderado)
Se han propuesto múltiples metas de rendimiento para medidores de glucosa portátiles. Estas metas varían ampliamente y son muy controvertidas. Los fabricantes deben trabajar en la mejora de la imprecisión de los medidores corrientes, con una meta intermedia de limitar el error total para 95% de las muestras a $\leq 15\%$ en concentraciones de glucosa $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) y a $< 0,8$ mmol/L (15 mg/dL) en concentraciones de glucosa $< 5,6$ mmol/L (100 mg/dL). Sería deseable un error total menor y puede resultar necesario en protocolos estrictos de control de glucosa y para evitar la hipoglucemia en todos los entornos.	C (bajo)
Los medidores deben medir y reportar las concentraciones de glucosa en plasma para facilitar la comparación con los ensayos realizados en laboratorios acreditados.	GPP
Es necesario realizar estudios para determinar las metas analíticas (especificaciones de calidad) para los medidores de glucosa en SMBG y en las unidades de cuidados intensivos.	C (moderado)
Recomendaciones para investigaciones futuras: Los puntos finales importantes en estudios de SMBG deben incluir, como mínimo, Hb A1c y frecuencia de episodios de hipoglucemia para verificar si los medidores mejorados posibilitan a los pacientes obtener un mejor control de la glucosa. Para los estudios de uso de medidores en las salas de terapia intermedia o terapia intensiva, entre los puntos finales importantes se incluyen glucosa en sangre media, frecuencia de hipoglucemia y variación del control de la glucosa. Idealmente, también deberán examinarse los resultados (por Ej. complicaciones en el largo plazo).	GPP
Análisis de glucosa continuos mínimamente invasivos	



Tabla 4. Recomendaciones clave (Continuación)

Recomendación	Grado
El CGM en tiempo real junto con regímenes intensivos pueden ser una herramienta útil para disminuir Hb A1c en adultos seleccionados (edad >25 años) con diabetes tipo 1.	A (alto)
A pesar de que la evidencia a favor de la reducción de Hb A1c no es tan fuerte para los niños, jóvenes o adultos jóvenes, el CGM en tiempo real puede ser de utilidad en estos grupos. El éxito se correlaciona con la adherencia al uso corriente del dispositivo.	B (moderado)
El CGM en tiempo real podría ser una herramienta complementaria al SMBG en individuos con conciencia de hipoglucemia y/o episodios frecuentes de hipoglucemia.	B (bajo)
Los pacientes requieren un entrenamiento extensivo en el uso de este dispositivo. Se deben calibrar los dispositivos que estén disponibles con lecturas de SMBG, las que se recomiendan para realizar cambios en el tratamiento.	GPP
Análisis de Glucosa no-invasivo	
La tecnología no-invasiva con sensores está aprobada en la actualidad para mediciones de glucosa de cualquier tipo. Se deben superar los mayores obstáculos tecnológicos antes de que la tecnología sensora no-invasiva llegue a ser lo suficientemente confiable para reemplazar a los medidores portátiles, los biosensores implantables o las tecnologías mínimamente invasivas ya existentes.	C (muy bajo)
Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional	
Todas las mujeres embarazadas que anteriormente no supieran que tiene diabetes deben pasar la prueba de diabetes <i>mellitus</i> gestacional a las 24-28 semanas de gestación.	A (alto)
La diabetes <i>mellitus</i> gestacional debe ser diagnosticada por prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g de acuerdo a los criterios de la IADPSG derivados del estudio HAPO.	A (moderado)
Glucosa urinaria	
La prueba de glucosa urinaria semicuantitativa no es recomendable para la atención de rutina de los pacientes con diabetes <i>mellitus</i> .	B (bajo)
Prueba de cetona	
Las cetonas medidas en orina o sangre en el entorno del hogar por los pacientes con diabetes y en el entorno de la clínica/hospital deben ser consideradas sólo auxiliares del diagnóstico de la cetoacidosis diabética.	GPP
Las mediciones de cetona en orina no deben utilizarse para diagnosticar o controlar el curso de la cetoacidosis diabética.	GPP
Las determinaciones de cetona en sangre que confían en la reacción del nitroprusiato deben utilizarse sólo como auxiliares para el diagnóstico de la cetoacidosis diabética y no para controlar el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La medición específica de ácido $\beta$ -hidroxibutírico en sangre puede usarse para el diagnóstico y control de la cetoacidosis diabética.	B (moderado)
Hb A1c	
La Hb A1c debe medirse de rutina en todos los pacientes con diabetes <i>mellitus</i> para documentar su grado de control glucémico.	A (moderado)
Los laboratorios deben usar solamente métodos de Hb A1c que estén certificados por el NGSP como trazables con la referencia DCCT. Los fabricantes de ensayos de Hb A1c también deben mostrar trazabilidad al método de referencia de la IFCC.	GPP
Los laboratorios que realizan mediciones de Hb A1c deben participar en algún programa de evaluación de proficiencia, como el <i>College of American Pathologists Hb A1c survey</i> , que usa muestras de sangre fresca con metas establecidas por el <i>NGSP Laboratory Network</i> .	GPP
Los laboratorios deben estar al tanto de potenciales interferencias, entre ellas las hemoglobinopatías, que pueden afectar los resultados de la prueba de Hb A1c, dependiendo del método utilizado. Al seleccionar los métodos de ensayo, los laboratorios deberán considerar el potencial de interferencias en su población de pacientes en particular. Además, las alteraciones que afectan el resultado de eritrocitos pueden dar lugar a resultados espurios, independientemente del método usado.	GPP
Las especificaciones deseables para la medición de Hb A1c son: intralaboratorio CV<2% e interlaboratorio CV <3,5%. Se deben analizar al menos 2 materiales control con diferentes valores medios como medición independiente del rendimiento del ensayo.	B (bajo)
Las muestras con resultados Hb A1c por debajo del límite inferior del intervalo de referencia o >15% Hb A1c deben verificarse por repetición de prueba.	B (bajo)

Tabla 4. Recomendaciones clave (Continuación)

Recomendación	Grado
Los valores Hb A1c que sean inconsistentes con la presentación clínica deben ser investigados en mayor detalle.	GPP
Las metas del tratamiento GPP deben basarse en las recomendaciones de la <i>American Diabetes Association</i> , entre las que se incluye mantener generalmente las concentraciones de Hb A1c a <7% y metas más estrictas en pacientes individuales seleccionados si se las puede lograr sin hipoglucemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento. Se recomiendan intervalos un tanto más altos para niños y adolescentes y probablemente también sean apropiados para pacientes con esperanza de vida limitada, enfermedad comórbida extensiva, una historia de hipoglucemia severa o complicaciones avanzadas (nótese que estos valores son aplicables sólo si la NGSP ha certificado el método del ensayo como trazable a la referencia de la DCCT).	A (alto)
La realización de la prueba Hb A1c debe realizarse al menos dos veces al año en todos los pacientes y trimestralmente para aquellos pacientes a los que se les haya cambiado la terapia o en los que no se estén cumpliendo las metas del tratamiento.	B (bajo)
La Hb A1c puede usarse para el diagnóstico de la diabetes, con valores $\geq 6,5\%$ que son diagnósticos. Se debería realizar un método certificado por NGSP en un laboratorio acreditado. Análogos a su uso en el manejo de diabetes, los factores que interfieren con el ensayo Hb A1c o que lo afectan de manera adversa excluirán su uso en el diagnóstico.	A (moderado)
Los ensayos de Hb A1c <i>point-of-care</i> no tienen la suficiente precisión para ser usados en el diagnóstico de la diabetes. B (moderado)	
Marcadores genéticos	
La medición de rutina de los marcadores genéticos no tiene valor en este momento para el diagnóstico o manejo de los pacientes con diabetes tipo 1. Para síndromes diabéticos seleccionados, entre ellos la diabetes neonatal, se puede obtener información valiosa con definición de las mutaciones asociadas a la diabetes.	A (moderado)
La realización de pruebas genéticas de rutina no cumple ninguna función en los pacientes con diabetes tipo 2. Estos estudios deben reservarse para el ámbito de la investigación y la evaluación de síndromes específicos.	A (moderado)
Marcadores autoinmunes	
Se recomiendan los anticuerpos antiislotos celulares para el <i>screening</i> de los miembros no-diabéticos de la familia que quieran donar su páncreas para ser transplantado a un familiar con diabetes tipo 1 en estadio final.	B (bajo)
Los anticuerpos antiislotos celulares no se recomiendan para el diagnóstico de diabetes de rutina, pero se pueden usar las pruebas de anticuerpos antiislotos celulares estandarizadas para clasificar a la diabetes en adultos y en estudios prospectivos de niños en riesgo genético de tener diabetes tipo 1 luego de la tipificación HLA al nacer.	B (bajo)
No se recomienda en la actualidad el <i>screening</i> de pacientes con diabetes tipo 2 para anticuerpos antiislotos. La prueba de anticuerpos antiislotos estandarizados se realiza en estudios clínicos prospectivos de pacientes con diabetes tipo 2 para identificar los posibles mecanismos de las fallas secundarias al tratamiento de la diabetes tipo 2.	B (bajo)
No se recomienda en la actualidad el <i>screening</i> para anticuerpos antiislotos en los familiares de pacientes con diabetes tipo 1 o en las personas de la población en general. Los autoanticuerpos antiislotos celulares estandarizados se controlan en estudios clínicos prospectivos.	B (bajo)
En la actualidad la medición de los autoanticuerpos antiislotos celulares no cumple ninguna función para el control de los pacientes en la práctica clínica. Los autoanticuerpos antiislotos celulares se miden en los protocolos de investigación y en algunas pruebas clínicas como puntos finales sustitutos.	B (bajo)
Es importante que los autoanticuerpos antiislotos celulares se midan en un laboratorio acreditado con un programa de control de calidad y la participación de un programa de prueba de proficiencia.	GPP
Albuminuria (anteriormente llamada microalbuminuria)	
La realización de pruebas anuales de albuminuria en pacientes sin proteinuria clínica debe iniciarse en individuos púberos o postpúberos 5 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1 y en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2, independientemente del tratamiento.	B (moderado)
La albúmina urinaria en concentraciones $\geq 30$ mg/g de creatinina debe considerarse un marcador de riesgo continuo para episodios cardiovasculares.	B (moderado)
El CV analítico de los métodos para medir albuminuria debe ser <15%.	B (moderado)
Las pruebas de <i>screening</i> semicuantitativas o cualitativas deben ser positivas en >95% de los pacientes con albuminuria para que sirvan para el <i>screening</i> . Se deben confirmar los resultados positivos por medio de un análisis en un laboratorio acreditado.	GPP

Tabla 4. Recomendaciones clave (Continuación)

Recomendación	Grado
Las pruebas de tiras reactivas actualmente disponibles no tienen una adecuada sensibilidad analítica para detectar albuminuria.	B (moderado)
Las muestras aceptables para controlar el aumento en la excreción de albúmina urinaria son las recolecciones a intervalos de tiempo (por Ej. 12 o 24 h) para la medición de la concentración de albúmina y muestras a tiempos establecidos o sin tiempos establecidos para la medición de la relación albúmina-creatinina.	B (moderado)
El momento óptimo para la recolección de orina es la mañana temprano. Todas las recolecciones deben ser realizadas en el mismo momento del día para minimizar la variación. El paciente no debe haber ingerido ningún alimento dentro de las 2 horas previas, pero sí debe estar bien hidratado (es decir, sin reducción del volumen).	GPP
Las bajas concentraciones de albúmina en orina (es decir, <30 mg/g creatinina) no están asociadas con un alto riesgo cardiovascular si el eGFR es >60 mL min <sup>-1</sup> (1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> y el paciente es normotenso. Si el eGFR es <60 mL min <sup>-1</sup> (1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> y/o el nivel de albuminuria es ≥30 mg/g de creatinina en una muestra rápida de orina, se debe repetir la muestra dentro del año para evaluar el cambio entre las personas con hipertensión.	A (moderado)
Analitos misceláneos potencialmente importantes	
La realización de rutina de pruebas para insulina, péptido C o pro-insulina en la mayoría de los pacientes con diabetes no cumple ninguna función. Se puede diferenciar entre diabetes tipo 1 y tipo 2 en la mayoría de los casos sobre la base de la presentación clínica y el consiguiente curso. Estos ensayos son principalmente de utilidad con fines de investigación. En ocasiones, las mediciones de péptido C pueden ayudar a distinguir la diabetes tipo 1 de la diabetes tipo 2 en casos ambiguos, como cuando los pacientes tienen un fenotipo tipo 2 pero presentan cetoacidosis.	B (moderado)
Medir la concentración de insulina en la evaluación del riesgo cardio-metabólico no cumple ninguna función debido a que saber de la presencia de este valor no altera el manejo de estos pacientes.	B (moderado)
Debido a que las mediciones actuales de insulina no están bien armonizadas, se debe desarrollar un ensayo de insulina estandarizado para fomentar el desarrollo de mediciones de sensibilidad a la insulina que serán prácticas para la atención clínica.	GPP
No se ha publicado ninguna evidencia que apoye el uso de la prueba de anticuerpos para insulina en la atención de rutina de los pacientes con diabetes.	C (muy bajo)

Abreviaturas: GPP, punto de buena práctica; SMBG, auto-control de glucosa en sangre; Hb A1c, hemoglobina A1c; NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization*; DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial*; CGM, control continuo de glucosa; IADPSG, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*; HAPO, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada.

## Referencias

- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436–72.
- Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II. AGREE II instrument. The AGREE Next Steps Consortium, May 2009, 56 p. <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii> (Accessed December 2010).
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, *et al.* Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011; 57:e1–e47.
- AACC. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines. Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. Myers GL, ed. 70 p. <http://www.aacc.org/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/risk/Pages/toc.aspx> (Accessed December 2010).
- Horvath AR. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Clin Chem* 2009; 55:853-5.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh, January 2008. 112 p. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html> (Accessed December 2010).
- West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, Lux L (Research Triangle Institute – University of North Carolina Evidence-Based Practice Center, Research Triangle Park, NC). Systems to rate the strength of scientific evidence. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. Publication no. 02-E016 (evidence reports/technology assessment, no. 47). Contract no. 209-97-0011. p 51–63.
- Agency for Healthcare Research and Quality. National Guideline Clearinghouse. <http://www.guidelines.gov/>. (Accessed December 2010).

9. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. GRADE Working Group. *BMJ* 2004; 328:1490.
10. Australian Government National Health and Medical Research Council. NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. December 2009. [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/file/guidelines/evidence\\_statement\\_form.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/guidelines/evidence_statement_form.pdf) (Accessed December 2010).
11. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 21.
12. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106–10.
13. Watine J. What sort of bioethical values are the evidence-based medicine and the GRADE approaches willing to deal with? *J Med Ethics* 2010; 37:184–6.

## Capítulo 1

### Introducción

Se llama diabetes *mellitus* a un grupo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en las que éstos son subutilizados y sobre-producidos, dando lugar a una hiperglucemia. La enfermedad se clasifica en varias categorías. La clasificación revisada, publicada en 1997 (1), se presenta en la Tabla 5. La diabetes *mellitus* tipo 1, anteriormente conocida como diabetes *mellitus* insulino-dependiente (IDDM) o diabetes *mellitus* de inicio juvenil, usualmente se origina por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas localizadas en los islotes, que hacen que este último se vuelva incapaz de sintetizar y segregar insulina (2). La diabetes *mellitus* tipo 2, anteriormente conocida como diabetes no-IDDM o diabetes de inicio adulto, se origina por la combinación de resistencia a la insulina y una inadecuada secreción de insulina (3) (4). La diabetes *mellitus* gestacional (GDM), que se asemeja a la diabetes tipo 2 más que a la tipo 1, se desarrolla en aproximadamente 7% (rango 5%–15%) de los embarazos, usualmente remite luego del parto, y constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes tipo 2 en otro momento de la vida. Otros tipos de diabetes son raros. La tipo 2 es la forma más común, y da cuenta del 85%–95% de las diabetes en los países desarrollados. Algunos pacientes no pueden ser clasificados claramente como diabetes tipo 1 o tipo 2 (5).

La diabetes es una enfermedad común. La prevalencia actual en todo el mundo se estima que es aproximadamente  $250 \times 10^6$ , y se espera que alcance  $380 \times 10^6$  para el año 2025 (6). La prevalencia de la diabetes [basada en los resultados de glucosa en plasma en ayunas (FPG)] en adultos de los Estados Unidos entre 1999 y 2002 fue 9,3%, de los cuales, 30% de los casos no fueron diagnosticados (7). Los datos más recientes, que se derivaron del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2005-2006 tanto con resultados de FPG como de la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas (OGTT), muestran una prevalencia de la diabetes del 12,9% (aproximadamente  $40 \times 10^6$ ) en los Estados Unidos en personas  $\geq 20$  años de edad (8). De estos individuos, 40% (aproximadamente 16 millones) no están diagnosticados. La prevalencia de la diabetes también ha aumentado en otras partes del mundo. Por ejemplo, estimaciones recientes sugieren la existencia de  $110 \times 10^6$  individuos diabéticos en Asia en 2007 (9), pero la cifra verdadera probablemente sea sustancialmente mayor, debido a que se pensaba que China solamente tenía  $92,4 \times 10^6$  adultos con diabetes en 2008 (10).

Los costos de la diabetes a nivel mundial fueron de aproximadamente \$232 mil millones en 2007 y se espera que sean de \$302 mil millones para el año 2025 (6). En 2007, los costos por diabetes en los Estados Unidos fueron estimados en \$174 mil millones (11). Los costos medios *per cápita* anuales de la atención de la salud para un individuo con diabetes son aproximadamente 2,3 veces más altos que para los individuos que no tienen diabetes (11). De la misma manera, la diabetes en el Reino Unido da cuenta de aproximadamente 10% del presupuesto del Servicio Nacional de Salud (equivalente en 2008 a £9 mil millones al año). Los altos costos de la diabetes se atribuyen al cuidado tanto de estados agudos (como hipoglucemia y cetoacidosis) como de complicaciones debilitantes (12). Entre estos últimos podemos mencionar tanto a las complicaciones microvasculares –predominantemente retinopatía, nefropatía y neuropatía– y complicaciones macrovasculares, particularmente accidente cerebrovascular y enfermedad de arterias coronarias. En conjunto, hacen que la diabetes sea la cuarta causa más común de muerte en el mundo desarrollado (13). Se estimó que alrededor de  $3,8 \times 10^6$  personas en todo el mundo murieron de causas relacionadas con la diabetes en 2007 (6).

La *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) publicó sus “Guías y Recomendaciones para el Laboratorio en el Diagnóstico y Manejo de Diabetes *Mellitus*” en 2002 (14). Las mismas se revisaron y actualizaron por medio de un abordaje basado en la evidencia, en especial en áreas clave en las que ha surgido nueva evidencia desde la publicación del año 2002. El proceso de actualización de las recomendaciones de la guía cumplió con los procedimientos operativos estándares para la preparación, publicación y edición de las guías de

práctica del laboratorio clínico de la NACB, y los pasos clave y el esquema de clasificación se detallan en el Preámbulo.

Esta guía se centra principalmente en los aspectos de laboratorio de la realización de pruebas de diabetes.

Para facilitar la comprensión y ayudar al lector, dividimos cada analito en varios títulos y subtítulos (entre paréntesis), que son los siguientes: uso (diagnóstico, *screening*, control y prognosis); fundamentos (diagnóstico y *screening*); consideraciones analíticas (pre-analíticas, incluyendo los intervalos de referencia; y analíticas, como los métodos), interpretación (incluyendo la frecuencia de la medición y el tiempo de respuesta); y, cuando sea aplicable, consideraciones emergentes, las que alertan al lector acerca de los estudios en curso y potenciales aspectos futuros relevantes para ese analito.

Tabla 5. Clasificación de la diabetes mellitus.<sup>a</sup>

I. Diabetes tipo 1
A. Inmuno mediada
B. Idiopática
II. Diabetes tipo 2
III. Otros tipos específicos
A. Defectos genéticos de la función de la célula beta
B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
C. Enfermedades del páncreas exocrino
D. Endocrinopatías
E. Inducida por drogas o químicos
F. Infecciones
G. Formas no comunes de diabetes inmuno-mediada
H. Otros síndromes genéticos a veces asociados con la diabetes
IV. Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
<sup>a</sup> De la ADA (378).

## Capítulo 2 Glucosa

### 1. Uso

---

#### RECOMENDACIÓN

Cuando se usa glucosa para establecer el diagnóstico de diabetes, se la debe medir en plasma venoso.

A (alto)

---



---

#### RECOMENDACIÓN

Cuando la glucosa se usa para el *screening* de individuos de alto riesgo, la medición se debe hacer en plasma venoso.

B (moderado)

---



---

#### RECOMENDACIÓN

La medición de glucosa en plasma debe realizarse en un laboratorio acreditado cuando se la utiliza para el diagnóstico o el *screening* de diabetes.

Punto de Buena Práctica (GPP)

---



---

#### RECOMENDACIÓN

Es necesario realizar estudios de “outcomes” para determinar la efectividad del *screening*.

C (moderado)

---

*A. Diagnóstico/screening.* El diagnóstico de diabetes se establece identificando la presencia de hiperglucemia. Durante muchos años, el único método recomendado para el diagnóstico fue una demostración directa de hiperglucemia midiendo los incrementos en las concentraciones de glucosa en el plasma (15) (16). En 1979, se estableció un conjunto de criterios basados en la distribución de las concentraciones de glucosa en las poblaciones de alto riesgo para estandarizar el diagnóstico (15).

Estas recomendaciones fueron aprobadas por la OMS (16). En 1997, se modificaron los criterios diagnósticos (1) para poder identificar mejor a los individuos en riesgo de retinopatía y nefropatía (17) (18). Entre los criterios revisados se encuentran: (a) un valor FPG  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL); (b) una concentración 2 horas post-carga  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) durante un OGTT; o (c) síntomas de diabetes y una concentración de glucosa en plasma casual (esto es, independiente de la hora de la comida anterior)  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) (Tabla 6) (1). Si se cumple con alguno de estos 3 criterios, es necesario confirmarlo por repetición de la prueba en un día posterior para establecer el diagnóstico [nótese que no se requiere la repetición de la prueba para pacientes que tienen hiperglucemia inequívoca, es decir, 11,1 mmol/L (200 mg/dL) con síntomas consistentes con la hiperglucemia]. La OMS y la *International Diabetes Federation* (IDF) recomendaron una prueba FPG o una prueba de glucosa 2 h post-carga que usa los mismos puntos de corte que la ADA (19) (Tabla 7). En 2009, el *International Expert Committee* (20), que reúne a miembros designados por la ADA, *European Association for the Study of Diabetes*, y la IDF, recomendó que se diagnostique diabetes por medición de la hemoglobina A<sub>1c</sub> (Hb A<sub>1c</sub>), lo cual refleja concentraciones de glucosa en sangre en el largo plazo (ver sección acerca de Hb A<sub>1c</sub>

más adelante). La ADA (21) y la OMS han adherido al uso de Hb A<sub>1c</sub> para el diagnóstico de diabetes.

La realización de pruebas para la detección de diabetes tipo 2 en personas asintomáticas, antes controvertida, se recomienda en la actualidad para quienes estén en riesgo de desarrollar la enfermedad (21) (22). La ADA propone que a todas las personas asintomáticas  $\geq 45$  años de edad se les realice un *screening* en el entorno del cuidado de la salud. Una evaluación de Hb A<sub>1c</sub>, FPG, o una OGTT a 2h es apropiada para la realización del *screening* (21). La IDF recomienda que el servicio de salud de cada país decida acerca de la implementación del *screening* para diabetes o no (23). Se sugiere que se realice la prueba FPG. En contraste, el *International Expert Committee* y la ADA han recomendado que se use Hb A<sub>1c</sub> para el *screening* de diabetes (20)(21)(24) (ver sección acerca de Hb A<sub>1c</sub> abajo). Si un resultado de FPG es  $< 5,6$  mmol/L (100 mg/dL) y/o una concentración de glucosa en la OTTG a las 2 h, en plasma, es  $< 7,8$  mmol/L (140 mg/dL), se debe repetir la prueba en intervalos de tres años. Se debe considerar realizar el *screening* a una edad menor o con mayor frecuencia en los individuos que están excedidos en peso (índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) o que sean obesos y con al menos un factor de riesgo adicional para diabetes [ver (21) para las condiciones asociadas con un mayor riesgo]. Debido a la creciente prevalencia de la diabetes tipo 2 en niños, en la actualidad se aboga por la realización del *screening* en niños (25). Comenzando a los 10 años de edad (o en el inicio de la pubertad si ésta se presenta a una edad más temprana), la prueba se debería realizar cada 3 años en los individuos con sobrepeso que tengan otros dos factores de riesgo—entre ellos, historia familiar, raza o etnia que se sepa aumenta el riesgo, signos de resistencia a la insulina, y una historia de madre con diabetes o DMG durante la gestación del niño (25). A pesar de estas recomendaciones y a la demostración de que las intervenciones puedan retrasar y a veces impedir el inicio de diabetes tipo 2 en individuos con tolerancia a la glucosa deteriorada (26) (27), no existe hasta la actualidad ninguna evidencia publicada acerca de que el tratamiento basado en el *screening* tenga algún efecto en las complicaciones en el largo plazo. Además, en la literatura publicada no existe ningún consenso con respecto a cuál de los procedimientos de *screening* (FPG, OGTT, y/o Hb A<sub>1c</sub>) sería el más apropiado (20) (28)(30). Sobre la base de una evaluación de los datos de NHANES III, se ha propuesto una estrategia para usar FPG para la realización del *screening* en individuos de raza blanca  $\geq 40$  años y otras poblaciones  $\geq 30$  de edad (31). Se ha estimado la costo-efectividad del *screening* para diabetes tipo 2. El costo incremental de realizar *screening* de todas las personas  $\geq 25$  años de edad se ha estimado en 236.449 por año de vida ganado y 56.649 por año de vida ajustado por la calidad (QALY) ganado (32). Es interesante notar que el *screening* fue más costo-efectivo en edades menores que los 45 años que se recomiendan en la actualidad. En contraste, el *screening* destinado a individuos con hiper-

tensión reduce la QALY de USD 360,966 a 34375, siendo las edades entre 55 y 75 las más costo-efectivas (33). Un estudio en  $1 \times 10^6$  individuos sugiere una considerable incertidumbre en cuanto a si el *screening* para diabetes sería costo-efectivo (34). Contrariamente, los resultados de un estudio más reciente implican que comenzar el *screening* a los 30 o 45 años es altamente costo-efectivo ( $< USD 11.000$  por QALY ganada) (35). Son necesarios estudios de resultado en el largo plazo para proporcionar evidencia que resuelva la cuestión de la eficacia del *screening* para diabetes (36).

En 2003, la ADA redujo el umbral para FPG “normal” de  $< 6,1$  mmol/L (110 mg/dL) a  $< 5,6$  mmol/L (100 mg/dL) (37). Este cambio ha sido polémico y no todas las organizaciones lo han aceptado (19)(38). El fundamento se basa en datos acerca de que los individuos con valores de FPG entre 5,6 mmol/L (100 mg/dL) y 6,05 mmol/L (109 mg/dL) se encuentran en riesgo mayor de desarrollar diabetes tipo 2 (39)(40). La evidencia más reciente indica que las concentraciones de FPG inclusive menores que 5,6 mmol/L (100 mg/dL) se encuentran asociadas con un riesgo clasificado para diabetes tipo 2 (41). Los datos fueron obtenidos de 13.163 hombres de entre 26 y 45 años de edad con valores de FPG  $< 5,55$  mmol/L (100 mg/dL) que se siguieron durante una media de 5,7 años. Los hombres con valores de FPG 4,83-5,05 mmol/L (87-91 mg/dL) tienen un riesgo significativamente más alto de diabetes tipo 2, en comparación con los hombres con valores FPG  $< 4,5$  mmol/L (81 mg/dL). A pesar de que la prevalencia de diabetes es baja en estas concentraciones de glucosa, los datos apoyan el concepto de un continuo entre la FPG y el riesgo de diabetes.

Tabla 6. Criterios para el diagnóstico de diabetes.<sup>a</sup>

Cualquiera de los siguientes es diagnóstico:
1. Hb A <sub>1c</sub> $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) <sup>b</sup>
0
2. FPG $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) <sup>c</sup>
0
3. Glucosa en plasma $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) durante un OGTT <sup>d</sup> a las dos horas
0
4. Síntomas de hiperglucemia y glucosa en plasma casual $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)

<sup>a</sup> En ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios se deberían confirmar por repetición de la prueba. De ADA (378).

<sup>b</sup> La prueba debe realizarse en un laboratorio NGSP que esté certificado y estandarizado con un ensayo DCCT. Los ensayos *point-of-care* no deben usarse para el diagnóstico.

<sup>c</sup> El ayuno se define como una ingesta no-calórica durante al menos 8 horas.

<sup>d</sup> La OGTT debe realizarse tal como se la describe por OMS, con una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidrida disuelta en agua.

<sup>e</sup> Como “casual” se define cualquier momento del día haciendo caso omiso a la hora desde la comida anterior. Los síntomas clásicos de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, y pérdida de peso inexplicable.

**RECOMENDACIÓN**

No se recomienda la medición de rutina de concentraciones de glucosa en plasma en un laboratorio acreditado como modo primario de control o evaluación de la terapia en individuos con diabetes.

B (bajo)

**B. Control/pronóstico.** Existe una relación directa entre el grado de control de glucosa en plasma y el riesgo de complicaciones renales, retinales y neurológicas tardías.

Esta correlación ha sido documentada en estudios epidemiológicos y pruebas clínicas para ambos tipos de diabetes, tipo 1 (42) y tipo 2 (43). El importante rol causal que tiene la hiperglucemia en el desarrollo y la progresión de las complicaciones se ha documentado en pruebas clínicas. Las personas con diabetes tipo 1 que mantienen concentraciones medias de glucosa en plasma menores, exhiben una significativamente menor incidencia de complicaciones microvasculares—entre ellas, retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía (44). A pesar de que la terapia con insulina redujo la hipercolesterolemia en un 34%, el riesgo de enfermedad macrovascular no disminuyó significativamente en el análisis original (44). Un seguimiento más largo documentó una significativa reducción de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1 tratados con control glucémico intensivo (45). Los efectos de un estrecho control glucémico en las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (46) son similares a aquellos con diabetes tipo 1, dadas las diferencias en la glucemia que se logran entre el grupo de intervención activa y grupo control en distintas pruebas. El control intensivo de glucosa en plasma reduce de manera significativa las complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes tipo 2. A pesar de que los metanálisis han sugerido que el control glucémico intensivo reduce la enfermedad cardiovascular en individuos con diabetes tipo 2 (47) (48), las pruebas clínicas no han demostrado de manera consistente ninguna reducción en la enfermedad macrovascular (infarto de miocardio o ataque cerebrovascular) con una terapia intensiva focalizada en reducir las concentraciones de glucosa en la diabetes tipo 2. El seguimiento en el largo plazo de la población del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) apoyó los beneficios de una terapia intensiva en la enfermedad macrovascular (49), pero otras 3 pruebas recientes no lograron demostrar ninguna diferencia significativa en los resultados de enfermedad macrovascular entre estrategias muy intensivas, las que alcanzaron concentraciones de Hb A<sub>1c</sub> de aproximadamente 6,5% (48 mmol/mol), y los grupos control, que tuvieron concentraciones de Hb A<sub>1c</sub> entre 0,8% y 1,1% más altas (50) (52). En un estudio, inclu-

sive, se observó una mayor mortalidad cardiovascular en el grupo del tratamiento intensivo (50). Tanto en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) como en el *UKPDS*, los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo mantuvieron concentraciones medias de glucosa en plasma más bajas; sin embargo, los análisis de los resultados estuvieron ligados a la Hb A<sub>1c</sub>, la cual se usó para evaluar el control glucémico y no la concentración de glucosa. Además, la mayoría de los médicos usan las recomendaciones de la ADA y otras organizaciones, las que definen una concentración meta de Hb A<sub>1c</sub> como óptima para el control glucémico (21) (53).

Ni las concentraciones de glucosa aleatorias ni las concentraciones en ayunas deben medirse en un laboratorio acreditado como el medio primario de control de pacientes externos de rutina de los pacientes con diabetes. La realización de pruebas de glucosa en plasma en el laboratorio puede usarse para complementar la información de otras pruebas, para evaluar la precisión del auto control (ver más abajo), o para ajustar las dosis de los agentes hipoglucémicos (22) (54). Además, los individuos con diabetes tipo 2 bien controlada que no se encuentran en terapia con insulina pueden ser controlados por medio de mediciones periódicas de la concentración de FPG, a pesar de que no es necesario realizar un análisis en un laboratorio acreditado (54) (55).

Tabla 7. Criterios de la OMS para interpretar OGTT a las 2h.<sup>a</sup>

Resultado de la OGTT a 2 horas, mmol/L (mg/dL)		
	0 h	2h
Glucosa en ayunas alterada <sup>b</sup>	>6,1 (110) a <7,0 (126)	<7,8 (140)
Tolerancia a la glucosa alterada <sup>c</sup>	<7,0 (126)	>7,8 (140) a <11,1 (200)
Diabetes <sup>d</sup>	>7,0 (126)	>11,1 (200)

<sup>a</sup> Los valores son para glucosa en plasma venoso usando una carga de glucosa oral de 75 g. De la OMS (19).

<sup>b</sup> Si no se mide la glucosa a 2 h., el estado es incierto ya que la diabetes o la tolerancia a la glucosa alterada no pueden ser excluidas.

<sup>c</sup> Tanto los valores del ayuno como los de 2h tienen que cumplir con los criterios.

<sup>d</sup> No se pueden usar ni las mediciones en ayunas ni las de a 2 h. Cada resultado positivo debe repetirse un día separado.

## 2. Fundamento

**A Diagnóstico.** El metabolismo alterado de los hidratos de carbono que subyace a la diabetes se manifiesta como hiperglucemia. Por consiguiente, la medición tanto de glucosa en plasma o de Hb A<sub>1c</sub> es el criterio diagnóstico. La estrategia es indirecta debido a que la hiperglucemia refleja la consecuencia del desorden de

origen metabólico, no la causa; sin embargo, hasta que se identifique la fisiopatología molecular subyacente a la enfermedad, es probable que la medición de la glucemia siga siendo una modalidad diagnóstica esencial.

B. *Screening*. Es por distintos motivos que se recomienda el *screening*. Se estima que el inicio de la diabetes tipo 2 ocurra aproximadamente 4 a 7 años (o más) antes del diagnóstico clínico (56), y la evidencia epidemiológica indica que las complicaciones pueden comenzar varios años antes del diagnóstico clínico. Además, se estima que el 40% de las personas en los Estados Unidos con diabetes tipo 2 no están diagnosticadas (8). A pesar de esta recomendación, no existe evidencia publicada acerca de que el *screening* de la población para hiperglucemia ofrezca algún beneficio en el largo plazo. Se encuentran en curso los estudios sobre los resultados que examinan los potenciales beneficios del *screening* a largo plazo.

### 3. Consideraciones analíticas

---

#### RECOMENDACIÓN

Para minimizar la glucólisis, se deberá colocar el tubo de la muestra de inmediato en una suspensión de agua congelada, y se deberá separar el plasma de las células dentro de los 30 min. Si no se puede lograr lo antes mencionado, se deberá usar un tubo con inhibidor de glucólisis rápidamente efectivo, como *buffer* de citratos, para recoger la muestra. Para prevenir la glucólisis no se debería confiar en los tubos con inhibidores de la enolasa solamente, como el fluoruro de sodio.

B (moderado)

---



---

#### RECOMENDACIÓN

La sangre para análisis de glucosa en plasma en ayunas debe extraerse durante la mañana posterior a que el individuo haya ayunado durante toda la noche (al menos 8 h).

B (bajo)

---

A *Preanalítica*. Se debería extraer sangre durante la mañana luego del ayuno de una noche (sin ingesta calórica durante al menos 8 horas), tiempo durante el cual se puede consumir agua a voluntad (1). La evidencia publicada revela variación diurna en FPG, con la media de FPG más elevada durante la mañana que a la tarde, lo cual indica que muchos casos de diabetes se perderían en pacientes vistos a la tarde (57).

La pérdida de glucosa de los recipientes de muestras constituye un problema serio y subvaluado (58). Las disminuciones en las concentraciones de glucosa en san-

gre *ex vivo* se deben a la glucólisis. La tasa de glucólisis –informada en 5%-7%/h promedio [aproximadamente 0,6 mmol/L (10 mg/dL)] (59)– varía con la concentración de la glucosa, la temperatura, el recuento de leucocitos, y otros factores (60). Tales reducciones en la concentración de glucosa no darán lugar al diagnóstico de diabetes en la amplia proporción de la población que tiene concentraciones de glucosa cerca de los puntos de corte para el diagnóstico de diabetes.

Los inhibidores de glucólisis usados comúnmente son incapaces de prevenir la glucólisis en el corto plazo. La glucólisis puede ser atenuada inhibiendo la enolasa con fluoruro de sodio (2,5 mg/mL de sangre) o, menos comúnmente, con iodoacetato de litio (0,5 mg/mL de sangre). Estos reactivos pueden utilizarse solos o, más comúnmente, con anticoagulantes tales como oxalato de potasio, EDTA, citrato o heparina de litio. Desafortunadamente, a pesar de que el fluoruro ayuda a mantener la estabilidad de la glucosa, las tasas de disminución en la concentración de la glucosa durante la primera hora posterior a la toma de la muestra son prácticamente idénticas para los tubos con y sin fluoruro, y la glucólisis continúa durante un período de hasta 4 horas en las muestras que contienen fluoruro (59). Luego de 4 horas, la concentración de glucosa en sangre en presencia del fluoruro permanece estable durante 72 h a temperatura ambiente (59) (la leucocitosis incrementará la glucólisis inclusive en presencia de fluoruro si el recuento de leucocitos es muy alto).

Se encuentran disponibles pocos métodos efectivos y prácticos para una estabilización rápida de la glucosa en muestras de sangre entera. La pérdida de glucosa puede ser minimizada de dos maneras clásicas: (a) separación inmediata del plasma de las células sanguíneas luego de la obtención de la sangre (la concentración de glucosa es estable durante 8 horas a 25 °C y 72 h a 4 °C en suero separado, no-hemolizado y estéril sin fluoruro (61)); y (b) colocando el tubo de sangre en una mezcla de agua helada inmediatamente después de la extracción de la sangre y separando el plasma de las células dentro de los 30 minutos (19) (62). Estos métodos no son siempre prácticos y no se los utiliza ampliamente.

Un estudio reciente mostró que la acidificación de la sangre con *buffer* de citrato inhibe la glucólisis *in vitro* de un modo mucho más efectivo que el fluoruro (62). La concentración media de glucosa en muestras almacenadas a 37 °C disminuía sólo un 0,3% en 2 horas y 1,2% en 24 horas cuando se extraía la sangre en tubos con *buffer* citrato, fluoruro de sodio y EDTA. El uso de estos tubos para la colección de la sangre, cada vez que estén disponibles, parece ofrecer una solución práctica al problema de la glucólisis. La glucosa puede medirse en sangre, suero, o plasma, pero para el diagnóstico se recomienda plasma [nótese que a pesar de que tanto la ADA como la OMS recomiendan plasma venoso, la OMS también acepta la medición de glucosa en sangre



capilar (19) (21)]. La molalidad de la glucosa (es decir, la cantidad de glucosa por unidad de masa de agua) en sangre es idéntica a la del plasma. A pesar de que los eritrocitos son en esencia libremente permeables a la glucosa (el transporte facilitado se hace cargo de la glucosa), la concentración de agua (en kilogramos por litro) en plasma es aproximadamente 11% mayor que en sangre. Por consiguiente, las concentraciones de glucosa son aproximadamente 11% más altas en plasma que en sangre si el hematocrito es normal. En 1974 se informó que las concentraciones de glucosa en plasma heparinizado fueron 5% más bajas que en suero (63). Las razones de esta diferencia no son aparentes pero han sido atribuidas al cambio en fluido de eritrocitos a plasma originado por los anticoagulantes. Por el contrario, algunos estudios recientes hallaron que las concentraciones de glucosa son levemente más altas en plasma que en suero. Las diferencias observadas fueron aproximadamente 0,2 mmol/L (3,6 mg/dL) (64), o aproximadamente 2% (65), o 0,9% (62). Otros estudios hallaron que los valores de glucosa medidos en suero y plasma son esencialmente los mismos (66) (67). Dados estos hallazgos, es improbable que los valores de glucosa en plasma y en suero sean sustancialmente diferentes cuando se realiza un ensayo con glucosa con los instrumentos actuales, y cualquier diferencia será pequeña si se la compara con la variación biológica actual de la glucosa. Las organizaciones clínicas no recomiendan la medición de glucosa en suero (en lugar de en plasma) para el diagnóstico de diabetes (19) (21). El uso de plasma permite que las muestras se centrifuguen rápidamente para prevenir la glucólisis sin esperar que la sangre coagule. Las concentraciones de glucosa en sangre capilar obtenidas durante una OGTT son significativamente más altas que las de sangre venosa [media, 1,7 mmol/L (30 mg/dL), lo cual es equivalente a 20%–25% más alto (68)], probablemente debido al consumo de glucosa en los tejidos. Por el contrario, la diferencia media en las muestras en ayunas es solamente de 0,1 mmol/L (2 mg/dL) (68) (69).

**Intervalos de referencia.** Las concentraciones de glucosa varían con la edad en los individuos sanos. El intervalo de referencia para niños es 3,3–5,6 mmol/L (60–100 mg/dL), que no es similar al intervalo para adultos de 4,1–6,1 mmol/L (74–110 mg/dL) (70). Nótese que los criterios de la ADA y la OMS (19) (21), no los intervalos de referencia, se usan para el diagnóstico de diabetes. Además, el umbral para el diagnóstico de hipoglucemia es variable. Los intervalos de referencia no sirven para diagnosticar estas condiciones. En adultos, la concentración de FPG media se incrementa a medida que aumenta la edad desde la tercera a la sexta década (71), pero no aumenta significativamente después de los 60 años de edad (72) (73). Por el contrario, las concentraciones de glucosa luego de la prueba de

tolerancia a la glucosa son sustancialmente más altas en los individuos mayores (72) (73). La evidencia de que existe una asociación entre una creciente resistencia a la insulina y la edad es inconsistente (74). El envejecimiento parece influir en la homeostasis de la glucosa, y la obesidad visceral parece ser responsable de la disminución continua informada en la tolerancia a la glucosa que comienza en la edad mediana (75).

---

#### RECOMENDACIÓN

Sobre la base de la variación biológica, la medición de glucosa debe tener una imprecisión analítica  $\leq 2,9\%$ , un sesgo  $\leq 2,2\%$ , y un error total  $\leq 6,9\%$ . Para evitar clasificar a los pacientes de manera errónea, la meta del análisis de glucosa debe ser minimizar el error analítico total, y los métodos no deben tener sesgo mensurable.

#### B (bajo)

---

**B. Analítica.** La glucosa se mide casi exclusivamente por métodos enzimáticos. Un análisis de las encuestas de proficiencia conducido por el *College of American Pathologists* (CAP) revela que la hexoquinasa o glucosa oxidasa se usa en prácticamente todos los análisis que se realizan en los Estados Unidos (70). Muy pocos laboratorios (<1%) usan glucosa deshidrogenasa. Los métodos enzimáticos para el análisis de glucosa están relativamente bien estandarizados. En una concentración de glucosa en plasma de aproximadamente 7,5 mmol/L (135 mg/dL), la imprecisión (CV) entre los laboratorios que usaron el mismo método fue  $\leq 2,6\%$  (70). Se han informado hallazgos similares para los análisis de glucosa en muestras de pacientes. El método de medición de glucosa no influye en el resultado. Una comparación de los resultados de aproximadamente 6000 laboratorios clínicos revela que las concentraciones medias de glucosa medidas en muestras de suero por los métodos de hexoquinasa y glucosa oxidasa son esencialmente las mismas (76). Comparado con un procedimiento de medición de referencia, se observó un sesgo significativo ( $p < 0,001$ ) para 40,6% de los grupos de pares (76). Si se producen sesgos similares con el plasma, los pacientes cerca del umbral de diagnóstico podrían ser mal clasificados.

No se ha logrado consenso acerca de las metas para el análisis de glucosa. Se han propuesto numerosos criterios para establecer metas analíticas. Entre esos criterios se incluye la opinión de los expertos (conferencias de consenso), la opinión de los médicos, normativas, los últimos adelantos tecnológicos, y la variación biológica (77). Una recomendación racional y realista que ha contado con bastante apoyo es el uso de los criterios biológicos como base para las metas analíticas. Se ha sugerido que la imprecisión no debe exceder una mitad del CV biológico

intra-individual (78) (79). Para la glucosa en plasma, se ha sugerido un CV  $\leq 2,2\%$  como meta para la imprecisión, con un 0% de sesgo (79). A pesar de que esta recomendación fue propuesta para el error intra-laboratorio, sería deseable lograr esta meta para imprecisión interlaboratorios para minimizar las diferencias entre los laboratorios en el diagnóstico de la diabetes en los individuos con concentraciones de glucosa cercanas al valor umbral. Por lo tanto, la meta del análisis de glucosa deberá ser minimizar el error analítico total, y los métodos no deben tener sesgo mensurable. Para ayudar a lograr este objetivo se debe desarrollar un programa nacional e internacional que utilice muestras conmutables (por ejemplo, plasma fresco congelado) para eliminar los efectos de matriz y que tenga graduación basada en la precisión con valores derivados con el procedimiento de medición de referencia.

#### 4. Interpretación

A pesar de la baja imprecisión analítica en los límites de decisión diagnóstica de 7,0 mmol/L (126 mg/dL) y 11,1 mmol/L (200 mg/dL), se pueden producir errores de clasificación. Es esencial conocer la variación intraindividuo (en la persona) en las concentraciones de FPG para interpretar con sentido los valores de los pacientes (a pesar de que la variación biológica total incluye variación en la persona y entre personas, la mayoría de las discusiones centran su atención en la variación intraindividuo). Un estudio temprano, que repitió la OGTT en 31 adultos no-diabéticos a un intervalo de 48 horas reveló que la concentración de FPG variaba entre 2 valores en  $<10\%$  en 22 participantes (77%) y en  $<20\%$  en 30 participantes (97%) (80). Una evaluación cuidadosa de individuos sanos durante varios días consecutivos reveló que la variación biológica en FPG [glucosa media, 4,9 mmol/L (88 mg/dL)] exhibió CV intra- e inter- individuos de 4,8%–6,1% y 7,5%–7,8%, respectivamente (81) (83). Estudios más amplios revelaron CV intra-individuales de 4,8% y 7,1% para FPG en 246 individuos sanos y 80 individuos previamente no diagnosticados con diabetes, respectivamente (83). Se obtuvieron hallazgos similares de un análisis de 685 adultos de NHANES III, en los que la variación media intra-persona en FPG medido con 2–4 semanas de diferencia fue de 5,7% (CI 95%, 5,3%–6,1%) (84). Un análisis de un número más grande de individuos de la misma base de datos NHANES III arrojó por resultado CV intra y entre individuos de 8,3% y 12,5%, respectivamente, en una concentración de glucosa de aproximadamente 5,1 mmol/L (92 mg/dL) (85). Si se aplica un CV biológico intra-individuo de 5,7% a una verdadera concentración de glucosa de 7,0 mmol/L (126 mg/dL), el CI 95% incluiría concentraciones de glucosa de 6,2–7,8 mmol/L (112–140 mg/dL). Si se incluye el CV analítico del ensayo de glucosa (aproximadamente

3%), el CI 95% es aproximadamente  $\pm 12,88\%$ . Por lo tanto, el CI 95% para la concentración de glucosa en ayunas de 7,0 mmol/L (126 mg/dL) sería 7,0 mmol/L  $\pm 6,4\%$  (126 mg/dL  $\pm 6,4\%$ ), es decir, 6,1–7,9 mmol/L (110–142 mg/dL). El uso de un ensayo CV de 3% solamente (excluyendo la variación biológica) arrojaría un CI 95% de 6,6–7,4 mmol/L (118–134 mg/dL) entre laboratorios, para una verdadera concentración de glucosa de 7,0 mmol/L (126 mg/dL). Haciendo los mismos cálculos en el punto de corte para glucosa en ayunas alterada arroja un CI 95% de 5,6 mmol/L  $\pm 6,4\%$  (100 mg/dL  $\pm 6,4\%$ ), es decir, 4,9–6,3 mmol/L (87–113 mg/dL). Debe recordarse que estos intervalos incluyen el 95% de los resultados y que el restante 5% estará fuera de este intervalo. Por lo tanto, la variación biológica es sustancialmente más grande que la variación analítica. Si se usa la variación biológica como base para derivar las características del rendimiento analítico (77), Westgard propuso las siguientes especificaciones deseables para glucosa (86). Imprecisión analítica,  $\leq 2,9\%$ ; sesgo,  $\leq 2,2\%$ ; y error total,  $\leq 6,9\%$ .

*A. Tiempo de respuesta.* Para el diagnóstico de diabetes usualmente no es necesario un tiempo de respuesta corto para el análisis de glucosa. En algunas situaciones clínicas, como los episodios de hiper- o hipoglucemia agudos en la guardia médica o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (DKA), es deseable realizar un análisis rápido. Se ha propuesto un tiempo de respuesta de 30 minutos (87). Sin embargo, este valor se basa en las sugerencias de los médicos y no se ha publicado ningún dato de los resultados que valide este intervalo de tiempo. El manejo de los pacientes internados con diabetes a veces puede requerir un tiempo de respuesta rápido (minutos, no horas). De modo similar, para los protocolos con control intensivo de la glucosa en pacientes críticamente enfermos (88), se solicitan resultados rápidos de glucosa para calcular la dosis de insulina. El control al lado de la cama del paciente con los medidores de glucosa (ver más abajo) ha sido adoptado por muchos como solución práctica.

*B. Medición de la frecuencia.* La frecuencia de la medición de la glucosa en plasma está dictada por la situación clínica. La ADA, la OMS y el IDF recomiendan que se deben confirmar un FPG mayor o un resultado OGTT anormal para establecer el diagnóstico de diabetes (19) (89). Se recomienda que el *screening* para FPG se realice cada 3 años, comenzando a los 45 años de edad y más frecuentemente en individuos de alto riesgo; sin embargo, no se ha especificado la frecuencia del análisis para el último grupo. El control lo llevan a cabo los pacientes que miden su glucosa ellos mismos con medidores y por evaluación de Hb A<sub>1c</sub> en un laboratorio acreditado (ver más abajo). El intervalo apropiado entre las mediciones de glucosa en situaciones clínicas

agudas (por ejemplo, pacientes ingresados a los hospitales, pacientes con DKA, hipoglucemia neonatal, y demás) es altamente variable y puede variar de 30 minutos a 24 horas o más.

## 5. Consideraciones emergentes

Más adelante se hace referencia al análisis de glucosa continuo mínimamente invasivo o no-invasivo.

# Capítulo 3 Medidores de Glucosa

En tres entornos importantes se usan medidores portátiles de las concentraciones de glucosa en sangre: (a) en centros de atención aguda y crónica, entre ellos las unidades de cuidados intensivos (UCI); (b) en consultorios médicos; y (c) los pacientes en su casa, el trabajo y la escuela. En 1993 en los Estados Unidos, la medición en este último entorno, el auto-control de glucosa en sangre (SMBG), fue realizada al menos una vez al día por el 40% y 26% de los individuos con diabetes tipo 1 y tipo 2, respectivamente (90). La tasa general de SMBG diario entre adultos con diabetes en los Estados Unidos se elevó a 40,6% en 1997 y a 63,4% en 2006 (91). La ADA sintetizó los usos de SMBG ya a principios de 1987 [ver (92) y las referencias del mismo] y en la actualidad recomienda que el SMBG lo lleven a cabo  $\geq 3$  veces por día los pacientes que utilizan inyecciones múltiples de insulina o terapia con bomba de insulina (92) (93). Se recomienda que la mayoría de los individuos con diabetes intenten obtener y mantener concentraciones de glucosa en sangre tan cercanas a las de los individuos no-diabéticos como sea posible.

## 1. Uso

---

### RECOMENDACIÓN

Existen insuficientes datos publicados que apoyan el papel de los medidores portátiles y de las muestras sanguíneas por punción cutánea (punción en el dedo) en el diagnóstico de diabetes o para el *screening* de la población.

C (moderado)

---



---

### RECOMENDACIÓN

La imprecisión de los resultados, junto con diferencias sustanciales entre los medidores, excluye al uso de los medidores de glucosa del diagnóstico de diabetes y limita su utilidad en el *screening* para diabetes.

A (moderado)

---

A. Diagnóstico/*screening*. Los criterios basados en glucosa para el diagnóstico de diabetes se basan en datos de los resultados clínicos (el riesgo de enfermedad micro- y macrovascular) y se correlacionaron con las concentraciones de glucosa en plasma en ayunas y a las 2 horas, de una sobrecarga por ensayos hechos en un laboratorio acreditado (1). La sangre se usa en medidores portátiles. A pesar de que la mayoría de los medidores portátiles han sido programados para informar una concentración de glucosa en plasma, la imprecisión de los medidores actuales (ver más abajo) impide su uso en el diagnóstico de diabetes. De modo similar, el *screening* con los medidores portátiles, a pesar de ser atractivo por su conveniencia, facilidad, y accesibilidad, generaría muchos falso-positivos y falso-negativos.

---

### RECOMENDACIÓN

Se recomienda el SMBG para todos los pacientes con diabetes tratados con insulina.

A (alto)

---



---

### RECOMENDACIÓN

En los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dieta y agentes orales, el SMBG puede ayudar a que se logre un mejor control, particularmente cuando se inicia la terapia o se la cambia. Sin embargo, los datos son insuficientes para proclamar que existe una mejora asociada con los resultados de la salud. El papel del SMBG en los pacientes con diabetes tipo 2 estable controlados solamente por dieta es desconocido.

C (alta)

---

B. *Control/pronóstico*. El SMBG se recomienda para todos los pacientes con diabetes tratados con insulina. El control glucémico intensivo puede disminuir las complicaciones microvasculares en los individuos con diabetes tipo 1 (44) o tipo 2 (46). En el DCCT, los pacientes con diabetes tipo 1 lograron un control glucémico intensivo al llevar a cabo SMBG al menos 4 veces al día (44). La terapia en pacientes con diabetes tipo 2 en UKPDS (46) se ajustó de acuerdo a la concentración de FPG; no se evaluó SMBG.

El papel de SMBG en los individuos con diabetes tipo 2 ha generado considerables controversias (94)

(95). Faas *et al.* (96) revisaron 11 estudios publicados entre 1976 y 1996 que evaluaron SMBG en pacientes con diabetes tipo 2. Sólo uno de los estudios publicados informó que el SMBG generaba importantes mejoras en la Hb glicosilada (GHb). Los autores de la revisión concluyeron que la eficacia de SMBG en la diabetes tipo 2 es cuestionable (96). En un metanálisis temprano (2000) se sacaron conclusiones similares (97) de una muestra de pacientes con diabetes tipo 2 en el NHA-NES (98) y el *Freemantle Diabetes Study* (99). Dos ensayos aleatorios anteriores evaluaron el uso de los medidores de glucosa en individuos con diabetes tipo 2 (100) (101). Una de estas pruebas (100) tuvo poder estadístico para detectar una reducción del 0,5% en HbA<sub>1c</sub> pero informó sólo una modesta disminución (0,3%) en HbA<sub>1c</sub> entre pacientes pobremente controlados que se trataban con agentes orales. El segundo estudio (101) no pudo demostrar ninguna diferencia significativa en HbA<sub>1c</sub> en los pacientes a los que se les asignó el uso de medidores, aunque sí en aquellos que no accedieron a dichos dispositivos.

Para los individuos con diabetes tipo 2, estudios transversales y longitudinales en varios países no han podido demostrar ninguna mejoría en el control glucémico (medido por la concentración media de HbA<sub>1c</sub>) asociada con el uso de SMBG (102-104). Esta falta de efecto se vio en individuos tratados con insulina, agentes orales o ambos. La frecuencia del uso del medidor no predijo HbA<sub>1c</sub>.

El *Cochrane Review* de 2005 (105) (106) de auto-control en individuos con diabetes tipo 2 que no usaban insulina concluyó que el SMBG podría ser efectivo en la mejora del control de la glucosa. Hubo evidencia insuficiente para evaluar si era beneficioso para mejorar la calidad de vida, mejorar el bienestar o la satisfacción del paciente, o para disminuir el número de episodios hipoglucémicos.

La prueba aleatoria controlada *Diabetes Glycaemic Education and Monitoring* (DiGEM) (107) estudió a personas con diabetes tipo 2, un tercio de las cuales fueron tratadas sólo con dieta. En 2007, los investigadores informaron, “No es convincente la evidencia de un efecto del auto-control de la glucosa en sangre... para mejorar el control glucémico [tal como lo evaluó HbA<sub>1c</sub>] comparado con la atención usual en pacientes con diabetes tipo 2 razonablemente bien controlados, no tratados con insulina.” Un análisis costo-efectividad de los datos de la prueba DiGEM concluyó que, “El auto-control de glucosa en sangre con o sin capacitación adicional en la incorporación de los resultados al auto-cuidado estuvo asociado con mayores costos y una menor calidad de vida en los pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con insulina. En vistas de esto, y sin diferencias clínicamente significativas en otros *outcomes*, el auto-control de la glucosa en sangre es improbable que sea costo-efectivo por encima del cuidado usual estandarizado” (108).

El estudio ESMON más reciente (109), una prueba controlada aleatoria de SMBG en personas recientemente diagnosticadas con diabetes, no tratadas con insulina, no encontró ningún beneficio en el SMBG para el control glucémico, pero sí halló calificaciones más altas en una subescala de depresión.

Dos revisiones sistemáticas recientes de pruebas controladas aleatorias de SMBG en personas con diabetes tipo 2 no tratadas con insulina informaron pequeñas pero significativamente más importantes disminuciones en HbA<sub>1c</sub> entre pacientes que utilizan SMBG que en los controles (110)(111). En la primera revisión (110), SMBG estuvo asociada con una mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con no-SMBG (diferencia media ponderada, -0,31%; IC 95%, -0,44 a -0,17). En el segundo estudio (111), la disminución relativa en HbA<sub>1c</sub> fue -0,24% (IC 95%, -0,34% a -0,14%). El efecto de la SMBG estuvo limitado a pacientes con valores de HbA<sub>1c</sub> ≥8% (64 mmol/mol).

Una revisión de 2009 de estudios de pacientes con diabetes tipo 2 (112) abordó grandes pruebas aleatorias recientes de un control glucémico estricto, un fundamento importante para el uso del SMBG en estos pacientes. Concluyó que un “un control glucémico estricto carga a los pacientes con programas de tratamiento complejos, hipoglucemia, aumento de peso, y costos, y ofrece beneficios inciertos a cambio”, por lo que agrega más incertidumbre acerca del uso del SMBG en las personas con diabetes tipo 2.

## 2. Fundamento

El conocimiento de las concentraciones de glucosa en plasma o en sangre es utilizado por los pacientes que requieren insulina, particularmente aquellos con diabetes tipo 2, como ayuda para determinar la dosis de insulina apropiada en diferentes momentos del día (92). Los pacientes ajustan la cantidad de insulina de acuerdo a su concentración de glucosa en plasma o en sangre. El SMBG frecuente es particularmente importante para un estricto control glucémico en la diabetes tipo 1.

La hipoglucemia es una complicación seria en el tratamiento de la diabetes y potencialmente pone en riesgo la vida. El riesgo de hipoglucemia se ve primariamente en los pacientes tratados con insulina o con secretagogos de la insulina, y aumenta sustancialmente cuando la terapia farmacológica está dirigida a mantener las concentraciones glucémicas lo más cercanas a aquellas de los individuos no-diabéticos, tan seguro como sea posible (44) (46). La incidencia de episodios hipoglucémicos más importantes—que requieran la ayuda de terceras partes o intervención médica—fue 2 a 3 veces más alta en el grupo de tratamiento intensivo

que en el grupo convencional en las pruebas clínicas de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 (44) (46). Además, muchos pacientes con diabetes, particularmente aquellos con el tipo 1, pierden los síntomas autónomos de alerta que normalmente preceden a la neuroglucopenia (“conciencia hipoglucémica”) (113), lo que incrementa el riesgo de hipoglucemia. El SMBG puede servir para detectar hipoglucemia asintomática y permitirles a los pacientes evitar episodios hipoglucémicos más serios.

### 3. Consideraciones analíticas

---

#### RECOMENDACIÓN

Se debe instruir a los pacientes acerca del uso correcto de los medidores de glucosa, inclusive en el control de la calidad. La comparación entre el SMBG y el análisis coincidente de glucosa en el laboratorio debe realizarse en intervalos regulares para evaluar el rendimiento de los auto medidores en manos del paciente.

B (moderado)

---

*A Preanalítica.* Existen varios factores que pueden interferir en el análisis de glucosa con los medidores portátiles. Varios de estos factores, como aplicación, tiempos y extracción de la sangre excedente incorrectos (61) han sido mitigados o eliminados por los avances en la tecnología. Hay variables importantes que pueden influir en los resultados del control de glucosa al lado de la cama, como por ejemplo los cambios en el hematocrito (114), la altitud, la temperatura o humedad ambiente, la hipotensión, hipoxia, las altas concentraciones de triglicéridos (115), y distintas drogas. Además, la mayoría de los medidores son imprecisos en concentraciones muy altas o muy bajas. Otro factor importante es la variación en los resultados entre los distintos medidores de glucosa. Diferentes métodos y tipos de ensayos dan lugar a una falta de correlación entre los medidores, inclusive de un solo fabricante. De hecho, se ha observado que 2 medidores de la misma marca tienen diferencias sustanciales en la precisión (116) (117). Los factores relacionados con los pacientes son importantes también, particularmente la capacitación adecuada. La capacitación recurrente en las visitas a las clínicas y la comparación del SMBG con el análisis paralelo de glucosa en el laboratorio mejoró la precisión de las lecturas de glucosa en sangre de los pacientes (118). Por consiguiente, es importante evaluar la técnica del paciente a intervalos regulares (21). Además de estos aspectos técnicos, el sitio anatómico donde se obtienen las muestras por punción en piel influye sobre los resultados. Los análisis de sangre de los así

llamados sitios alternativos pueden presentar un retraso temporal en los cambios en la glucosa medida en sangre.

---

#### RECOMENDACIÓN

Se han propuesto múltiples metas de rendimiento para medidores de glucosa portátiles. Estas metas varían ampliamente y son muy controvertidas. Los fabricantes deben trabajar en la mejora de la imprecisión de los medidores corrientes, con una meta intermedia de limitar el error total para el 95% de las muestras  $\leq 15\%$  en concentraciones de glucosa  $\geq 5,6$  mmol/L (100 mg/dL) y  $< 0,8$  mmol/L (15 mg/dL) en concentraciones de glucosa  $< 5,6$  mmol/L (100 mg/dL). Sería deseable un error total menor y puede resultar necesario en protocolos estrictos de control de glucosa y para evitar la hipoglucemia en todos los entornos.

C (bajo)

---



---

#### RECOMENDACIÓN

Los medidores deben medir y reportar las concentraciones de glucosa en plasma para facilitar la comparación con los ensayos realizados en laboratorios acreditados.

GPP

---

*B. Analítica.* Prácticamente todos los medidores de glucosa usan bandas que contienen enzimas, como glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa. Se aplica una gota de sangre a una banda que contiene todos los reactivos necesarios para el ensayo. Algunos medidores tienen membranas porosas que separan los eritrocitos, y el análisis se realiza sobre el plasma resultante. Los medidores pueden ser calibrados para informar los valores de glucosa en plasma, inclusive cuando la muestra es sangre. Un grupo de trabajo de la IFCC recomendó que los medidores de glucosa informen la concentración de glucosa en plasma, independientemente del tipo de muestra o tecnología (119) (120). Este abordaje puede mejorar la armonización y permitir la comparación con resultados generados en el laboratorio (121). Los medidores usan fotometría reflectante o electroquímica para medir la velocidad de la reacción o la concentración final de los productos, y ofrecen lecturas digitales de la concentración de glucosa. Los fabricantes reclaman rangos de concentración informables tan altos como como 33,3 mmol/L (600 mg/dL), por ejemplo, 0-33,3 mmol/L (0,600 mg/dL).

Varios avances tecnológicos importantes reducen el error del operador. Entre ellos, el comienzo automático del control del tiempo cuando tanto la muestra como la tira están en el medidor, requerimientos de volúme-

nes de muestra más pequeños, señal de error si el volumen de la muestra es inadecuado, cierres si los controles no son sometidos al ensayo, y lectores de código de barra para identificar el lote de las tiras. Además, los medidores almacenan hasta varios cientos de resultados que pueden posteriormente ser descargados para su análisis. En conjunto, estas mejoras han beneficiado el rendimiento de los nuevos medidores (122) (123). Sin embargo, el rendimiento del medidor en manos de los pacientes no equivale al rendimiento potencial tal como lo juzga el rendimiento en manos de técnicos médicos calificados (124).

Se han propuesto varias metas analíticas para el rendimiento de los medidores de glucosa. No siempre está claro el fundamento para estas metas. En 1987, la ADA recomendó una meta de error total (usuario más analítica) de <10% para concentraciones de glucosa de 1,7–22,2 mmol/L (30–400 mg/dL) 100% del tiempo (125). Además, la ADA propuso que los valores deberían diferir en  $\leq 15\%$  con respecto a aquellos obtenidos por un método de referencia de laboratorio. Se modificó la recomendación en respuesta a la significativa reducción en las complicaciones obtenidas por un control de glucosa estricto en el DCCT. Una meta de rendimiento revisada, publicada en 1996 (92) fue para un error analítico total <5%. Según nuestro entender, no hay estudios publicados de pacientes con diabetes que logren la meta de un error analítico <5% con ningún medidor de glucosa.

Las recomendaciones menos rigurosas del CLSI menos riguroso (anteriormente NCCLS) estipulan que, para el 95% de las muestras, la diferencia entre el medidor y las mediciones de glucosa en el laboratorio son (a) <20% cuando el valor de glucosa en el laboratorio es >5,5 mmol/L (100 mg/dL) y (b) <0,83 mmol/L (15 mg/dL) del valor de glucosa en el laboratorio cuando la concentración de glucosa es  $\leq 5,5$  mmol/L (100 mg/dL) (126). Las recomendaciones de 2003 de la *International Organization for Standardization* (ISO) (127) proponen que para las lecturas de la prueba >4,2 mmol/L (75 mg/dL), la discrepancia entre los medidores y un laboratorio acreditado debe ser <20%; para las lecturas de glucosa  $\leq 4,2$  mmol/L (75 mg/dL), la discrepancia no debe exceder 0,83 mmol/L (15 mg/dL) en 95% de las muestras. Tanto en las guías CLSI como en las ISO, 5% de estos resultados pueden estar considerablemente fuera de estos límites. En el momento de realizar este trabajo, tanto las recomendaciones de CLSI como las ISO estaban siendo revisadas.

Estos criterios sirven como requerimientos mínimos de calidad *de facto* para los fabricantes que desean vender medidores. Con estos criterios, una concentración de 2,5 mmol/L (45 mg/dL) puede leerse como 1,7 mmol/L (30 mg/dL) o 3,3 mmol/L (60 mg/dL) y ser considerada aceptable. Tales errores no parecen ser aceptables para detectar hipoglucemia de manera confiable. De manera similar, los errores de 20% pueden dar lugar a errores en las dosis de insulina, los cuales, al combinarse con otros factores, pueden dar origen a hipoglucemia.

Otros han propuesto diferentes enfoques para establecer requerimientos de calidad. Clarke *et al.* (128) desarrolló una grilla de errores que intenta definir aquellos clínicamente importantes, identificando rangos de metas bastante amplios. En otro abordaje, a 201 pacientes con diabetes tipo 1 de larga data se les solicitó que estimen expectativas de calidad para los medidores de glucosa (129). Sobre la base de las percepciones de los pacientes acerca de sus necesidades y sus acciones informadas en respuesta a los cambios en las concentraciones de la glucosa medida, un CV de 3,1% fue una meta para la calidad analítica en concentraciones hipoglucémicas. Al excluir la hipoglucemia, el CV analítico que reúne las expectativas del 75% de los pacientes fue de 6,4% a 9,7%. Los autores recomendaron un CV analítico de 5% con un sesgo de  $\leq 5\%$  (129). Un tercer abordaje usó modelos de simulación de los errores en las dosis de insulina (130). Los resultados revelaron que los medidores que logran tanto un CV como un sesgo <5% rara vez originan errores importantes en la dosis de insulina. Para ofrecer la dosis de insulina deseada el 95% de las veces, sin embargo, el sesgo y el CV deben ser <1%–2%, dependiendo del cronograma de dosificación para la insulina y de los intervalos de concentraciones de glucosa para el paciente individual (130). Ningún medidor ha demostrado lograr CV de 1%–2% en el uso de rutina en manos de los pacientes.

La falta de consenso en las metas de calidad para los medidores de glucosa refleja la ausencia de consenso en criterios objetivos. Con los mismos criterios de variación biológica descritos anteriormente para el análisis de glucosa en laboratorios acreditados (sección 4, Interpretación), una meta biológica sería un error total  $\leq 6,9\%$  con una imprecisión (como el CV de las mediciones sobre durante varios días o semanas)  $\leq 2,9\%$  y un sesgo  $\leq 2,2\%$  (86). Sin embargo, son necesarios estudios posteriores para definir una meta que esté relacionada con las necesidades médicas.

Los medidores actuales exhiben una *performance* superior a las generaciones de medidores anteriores (122) (123). Una variedad de estudios de analizadores más recientes han documentado CVs de alrededor de 2% en manos de trabajadores entrenados. Sin embargo, pueden mejorarse. En un estudio llevado a cabo en condiciones cuidadosamente controladas en las que un solo técnico médico realizó todos los ensayos, alrededor del 50% de los análisis cumplieron con los criterios de la ADA de 1996 de un desvío <5% de los intervalos de referencia (122). Otro estudio que evaluó el rendimiento de los medidores en 226 hospitales con muestras analizadas simultáneamente en medidores y en analizadores de glucosa en el laboratorio reveló que 45,6%, 25%, y 14% de las muestras diferían una de la otra en >10%, >15%, y >20%, respectivamente (131). En otro estudio, ninguno de los medidores cumplió con los criterios de la ADA de 1996 (132). En una evaluación en la que “todas las pruebas fueron realizadas

por personal entrenado para el estudio en un entorno de pacientes internados en el *Clinical Research Center*, sólo 81% de los resultados con un medidor que usaba un método de hexoquinasa se encontró dentro del 10% de los resultados obtenidos de un laboratorio acreditado (133). No estamos al tanto de ningún estudio que documente resultados generados por los pacientes que cumplan con los criterios de la ADA de 1996. Además, un análisis publicado de estudios de medidores de glucosa demostró que los estudios padecían deficiencias en su diseño, metodología e información (134), presentando la posibilidad de que el error total informado subestimara el error total verdadero de los medidores. En Noruega se ha desarrollado un método estandarizado para evaluar los medidores (134) y las autoridades sanitarias de ese país han decidido que todos los instrumentos SMBG comercializados en ese país tienen que ser examinados por medio de un procedimiento similar (135). Los resultados de evaluaciones de 9 marcas de medidores de acuerdo con este método mostraron que 3 de los 9 medidores no cumplían con los criterios ISO, y ninguno cumplía con los criterios ADA de 1996 en manos de los pacientes (135).

Los medidores de glucosa se usan también para un estricto control de la glucosa en los pacientes en los entornos de la UCI. Un informe del año 2001 de una prueba controlada aleatoria realizado por van den Bergh *et al.*, describió una reducción del 34% en la mortalidad en pacientes quirúrgicos de la UCI manejados de acuerdo a un estricto protocolo de control de la glucosa (88). Un metanálisis de pruebas controladas múltiples aleatorias de control de glucosa estricto llevado a cabo 7 años más tarde no pudo identificar ningún resultado mejorado, pero sí halló un aumento en la incidencia de hipoglucemia (136). Un artículo de *Clinical Chemistry Perspective* (137) resaltó que el estudio de van den Bergh *et al.*, usó un analizador de glucosa preciso y recogió muestras de sangre arterial, mientras que estudios posteriores a menudo utilizaban medidores de glucosa y muestras de sangre capilar obtenidas por punción en el dedo. La integridad de los resultados obtenidos con las muestras de punción del dedo puede comprender factores tales como *shock*, hipoxia, y hematocritos bajos, los que son comunes en esos entornos (138). Además, el error de los medidores de glucosa puede sintetizar el problema y comprometer la habilidad de controlar la glucosa en sangre y evitar la hipoglucemia. Los estudios de simulación y modelación han demostrado que los errores en la medición de glucosa (que incluyen los errores relacionados con el tipo de muestra y la recolección de la muestra) dan lugar a una marcada degradación del control glucémico en los protocolos de control estricto de glucosa (139). En este estudio, las frecuencias, tanto de hiperglucemia como de hipoglucemia, aumentaron con la mayor imprecisión del ensayo. En un estudio del año 2005 de pacientes de la UCI (140), la concordancia de los resultados de los medidores con

los resultados de los laboratorios acreditados fue pobre: Entre 767 resultados pareados, el 95% de los límites del acuerdo fue +2,4 -1,5 mmol/L (+43,1 a -27,2 mg/dL). Hoedemaekers *et al.* (141), en un estudio de 197 muestras de sangre arterial de pacientes de la UCI, reportaron que el medidor evaluado no cumplía con los criterios de error total ISO. También demostraron que el error total de los medidores usados en los pacientes de la UCI era mayor que en los pacientes que no estaban en una UCI. Un informe posterior que también estudió la sangre arterial de pacientes de la UCI, midió la glucosa en 239 muestras con un medidor portátil y con un método de laboratorio y halló que los resultados del medidor no cumplían con los criterios CLSI/ISO (142). De modo similar, un estudio del año 2005 de muestras arteriales, venosas y capilares de una UCI mixta médica/quirúrgica de un hospital de cuidados terciarios en Canadá halló que los medidores no cumplían con las metas propuestas por CLSI pero que el analizador de gas en sangre sí lo hacía (143).

---

#### RECOMENDACIÓN

Es necesario realizar estudios para determinar las metas analíticas (especificaciones de calidad) para los medidores de glucosa en SMBG y en las unidades de cuidados intensivos.

C (moderado)

---



---

#### RECOMENDACIONES

Para estudios futuros: los puntos finales importantes en estudios de SMBG deben incluir, como mínimo, Hb A<sub>1c</sub> y frecuencia de episodios de hipoglucemia para verificar si los medidores mejorados les posibilitan a los pacientes obtener un mejor control de la glucosa. Para los estudios de uso de medidores en las salas de terapia intermedia o terapia intensiva, entre los puntos finales importantes se incluyen glucosa media en sangre, frecuencia de hipoglucemia y variación del control de la glucosa. Idealmente, también deberán examinarse los resultados (por Ej. complicaciones en el largo plazo).

GPP

---

## 4. Interpretación

A. *Frecuencia de la medición.* El SMBG debe realizarse al menos 3 veces por día en los pacientes con diabetes tipo 1. EL control con una frecuencia menor que 3 veces por día da lugar al deterioro en el control glucémico (92) (144) (145). Los pacientes realizan auto-control menos frecuentemente que lo recomendado. El *Data Glucose Meters 13* de *NHANES III* tomado entre 1988 y

1994 reveló que el SMBG lo realizaban al menos una vez al día 39% de los pacientes que tomaban insulina y 5%–6% de los pacientes tratados con agentes orales o sólo con dieta (98). Además, 29% y 65% de los pacientes tratados con insulina y agentes orales, respectivamente, controlaban su glucosa en sangre menos de una vez por mes; sin embargo, no se ha realizado ninguna evaluación para verificar que 3 veces por día es ideal o si una frecuencia distinta mejoraría el control glucémico. Por ejemplo, el ajuste de la terapia de insulina en las mujeres con Diabetes Mellitus Gestacional de acuerdo a los resultados de concentraciones de glucosa en plasma postprandial, en lugar de preprandial, mejoró el control glucémico y redujo el riesgo de complicaciones neonatales (146). La frecuencia óptima del SMBG para pacientes con diabetes tipo 2 es desconocida. La ADA recomienda que los pacientes tratados con inyecciones múltiples de insulina diarias realicen el SMBG  $\geq 3$  veces por día (21) y establece que el “SMBG es útil para lograr metas glucémicas” en otros pacientes. La última aseveración se basa en la opinión de los expertos.

## Capítulo 4

### Análisis de Glucosa Continuo Mínimamente Invasivo

#### 1. Uso

El desarrollo de un dispositivo para el control “continuo” *in vivo* de concentraciones de glucosa en sangre se ha convertido en una prioridad muy importante ya que se requiere que los pacientes se controlen su glucosa en plasma más frecuentemente (21) (44) (147). El primer dispositivo aprobado por la *US Food and Drug Administration (FDA)* para la detección mínimamente invasiva de glucosa en el fluido intersticial, el *GlucoWatch Biographer* transcutáneo, ya no está en el mercado. Posteriormente, se han aprobado varios sistemas de catéteres implantables. El dispositivo inicial en la última categoría es el *Continuous Glucose Monitoring System (CGMS®)* (*Medtronic*), un sistema que no le provee datos en tiempo real al paciente, sino que el paciente se lo coloca durante 3 días y luego regresa a oficinas del proveedor para que bajen sus datos para los análisis de tendencias. Más recientemente, un número de dispositivos de tiempo real, que les permite a los pacientes leer tanto las concentraciones como las tendencias de glucosa en curso, han comenzado a estar disponibles en el mercado. En los Estados Unidos, entre estos dispositivos se encuentran el *Guardian Real-Time (Medtronic Diabetes)*, el

*Seven Plus System (DexCom)*, y el *Freestyle Navigator (Abbott Laboratories)*. Los dispositivos CGM requieren de calibración y confirmación de su precisión con el SMBG convencional, y la FDA recomienda usar la última para las decisiones del tratamiento, como el cálculo de las dosis de insulina antes de las comidas.

Los estudios clínicos de estos dispositivos, típicamente en poblaciones cuidadosamente seleccionadas, habían estado inicialmente limitados a evaluaciones de su exactitud o a pruebas a corto plazo que demostraran reducciones en el tiempo que los pacientes pasaban en hipo- e hiperglucemia (148). Una revisión sistemática de pruebas del sistema del dispositivo CGM en tiempo no real sugiere que éste no lleva a disminuir significativamente los valores de Hb A<sub>1c</sub>, comparado con el SMBG (149). En 2008, una amplia prueba aleatoria de 26 semanas con 322 pacientes con diabetes tipo 1 mostró que los adultos >25 años de edad que usaban terapia intensiva con insulina y CGM en tiempo real experimentaron una reducción del 0,5% en Hb A<sub>1c</sub>, de aproximadamente 7,6% a 7,1% (aproximadamente de 60 a 54 mmol/mol), comparado con la terapia intensiva usual de insulina con el SMBG (150). El uso del sensor en niños, jóvenes, y adultos hasta 24 años no redujo la Hb A<sub>1c</sub> significativamente, y no hubo ninguna diferencia significativa en la hipoglucemia para ningún grupo. En este estudio, el mayor predictor de reducción de Hb A<sub>1c</sub> en todos los grupos de edades fue la frecuencia del uso del sensor, la que fue más baja en los grupos de menor edad. A pesar de que el CGM es una tecnología en evolución, los datos emergentes sugieren que puede ofrecer beneficios en pacientes seleccionados apropiadamente, quienes estén motivados a utilizarlo la mayor parte del tiempo. El CGM puede ser particularmente útil para pacientes con falta de conocimiento de la hipoglucemia y/o episodios frecuentes de hipoglucemia; los estudios en esta área están en desarrollo.

#### 2. Fundamento

La primera meta para desarrollar un sensor de glucosa confiable para control continuo *in vivo* es detectar una hipoglucemia insospechada. La importancia de esta meta ha sido cada vez más valorada con el reconocimiento de que el control estricto de glucosa está acompañado de un aumento marcado de riesgo de hipoglucemia (44) (147).

Por lo tanto, un sensor diseñado para detectar sólo hipoglucemia severa sería valioso. En contraste, un control de glucosa confiable para control continuo *in vivo* de rango completo es un prerrequisito para el desarrollo de una bomba de circuito cerrado o “páncreas artificial” que mediría las concentraciones de glucosa en sangre y ajustaría automáticamente la administración de insulina.



### 3. Consideraciones analíticas

Los métodos para estudiar muestras de fluidos biológicos por una vía continua y mínimamente invasiva varían entre los sistemas de pruebas. El concepto fundamental subyacente es que la concentración de glucosa en el fluido intersticial se correlaciona con la glucosa en sangre. Los sensores implantados utilizan sistemas de detección múltiples, incluyendo técnicas basadas en enzimas (normalmente glucosa oxidasa), electrodos y fluorescencia. Se están desarrollando alternativas de enzimas, incluyendo “receptores” artificiales de glucosa, como moléculas de reconocimiento de glucosa (151) (152). Las tecnologías de fluorescencia incluyen el uso de moléculas modificadas que exponen la intensidad de fluorescencia alterada o características espectrales sobre la glucosa unida, o el uso de ensayos competitivos de enlaces que usan 2 moléculas fluorescentes en la técnica de transferencia de energía de resonancia fluorescente (153) (157).

### 4. Interpretación

Los sensores subcutáneos se utilizan generalmente durante un número de días y requieren de calibración con las lecturas del SMBG varias veces al día. Algunos estudios han examinado su precisión comparada con el SMBG y/o ensayos de glucosa en plasma. Para el dispositivo *Medtronic CGMS® System Gold™*, la diferencia absoluta media (SD) entre las lecturas del sensor y las lecturas de la glucosa en sangre fue de 15,0% (12,2%) para 735 muestras pareadas, mientras que el dispositivo de microdiálisis *GlucoDay (Menarini)* tuvo una diferencia absoluta media de 13,6% (10,2%) para 1165 muestras pareadas (158). Para ambos dispositivos, la exactitud fue más baja en los rangos de hipoglucemia. Aproximadamente 97% de los valores para ambos dispositivos fueron entre las zonas A y B de la grilla de errores de Clarke, sin que ninguna se ubique en la zona E (158). Un estudio de 91 pacientes tratados con insulina que utilizaban el dispositivo *DexCom* mostró que el 95% de 6767 valores de glucosa pareados caían dentro de las zonas A y B de la grilla de errores de Clarke, con una diferencia absoluta media de 21,2% (148).

Actualmente, no hay metas analíticas para análisis de glucosa no-invasivos y mínimamente invasivos. Tales estándares claramente deberán ser distintos para diferentes usos propuestos. Por ejemplo, los requerimientos de confiabilidad, precisión y exactitud para un sensor de glucosa que está conectado a un sistema que ajusta automáticamente las dosis de insulina serán mucho más estrictos que aquellos para un sensor diseñado para activar una alarma en casos de aparente híper- o hipoglucemia extrema. Parece intuitivamente obvio que pueda

tolerarse una imprecisión más grande en los instrumentos que realizan lecturas frecuentes cada hora que en un instrumento utilizado sólo 2 ó 3 veces por día para ajustar una porción mayor de la dosis diaria de insulina de un individuo.

### 5. Consideraciones emergentes

Con la aprobación por parte de la FDA de varios sensores para auto control continuos de glucosa en sangre, se anticipa que habrá esfuerzos renovados en presentar otras tecnologías para los estudios clínicos. En última instancia, veremos métodos mejorados para mediciones de glucosa no-invasivas o mínimamente invasivas que complementarán las actuales técnicas de auto-control de glucosa.

## Capítulo 5

### Análisis de Glucosa no-invasivo

#### 1. Uso

---

##### RECOMENDACIÓN

Ninguna tecnología no-invasiva con sensores está aprobada en la actualidad para mediciones clínicas de glucosa de ningún tipo. Se deben superar los más grandes obstáculos tecnológicos antes de que la tecnología sensora no-invasiva llegue a ser lo suficientemente confiable para reemplazar a los medidores portátiles, los biosensores implantables o las tecnologías mínimamente invasivas ya existentes.

C (muy bajo)

---

Las tecnologías no invasivas con sensores de glucosa representan un conjunto de posibles métodos analíticos para la medición de concentraciones de glucosa en sangre sin necesidad de implantar una sonda o tomar muestras de ningún tipo. Los métodos explorados más comúnmente consisten en pasar una banda determinada de radiación electromagnética no ionizante (luz) por una zona vascular del cuerpo para determinar la concentración de glucosa *in vivo* a partir de un análisis de la luz o del espectro de luz emitido. La característica distintiva de este método es que no requiere de contacto físico entre la matriz de la muestra y la sonda de medición. La única inte-

racción funcional es la de la luz que pasa a través de la muestra.

Un método verdaderamente no invasivo debería ser indoloro en su implementación y debería posibilitar lecturas continuas a lo largo del tiempo. Además, la tecnología no-invasiva con sensores puede resultar menos costosa de implementar que las tecnologías actuales que requieren una tira reactiva nueva para cada medición o una nueva sonda implantable que exige múltiples mediciones diarias de calibrado con tiras reactivas nuevas. Por otro parte, la mayoría de las estrategias no invasivas ofrecen la posibilidad de medir múltiples analitos con una sola medición no invasiva. El desarrollo de esta tecnología está impulsado por dos de sus características: el costo bajo y la aplicación continua e indolora sin reactivos ni desechos descartables.

Los informes que aparecen en la literatura revisada por pares describen las mediciones no-invasivas basadas en varias técnicas, tales como la espectroscopia de absorción, la espectroscopia fotoacústica, la espectrometría Raman, la dispersión de luz estática, la polarimetría, y la tomografía de coherencia óptica (159) (162). Entre algunas de las posibles aplicaciones se incluyen la prueba de glucosa casera diferencial, el control de glucosa casero continuo, la alarma de hipoglucemia nocturna, mediciones en los consultorios médicos, el control *point of care*, el *screening* para diabetes y el control de la hiperglucemia en pacientes graves. Hasta el momento, ninguna de estas aplicaciones se ha llevado a cabo.

## 2. Fundamento

Se están desarrollando métodos directos e indirectos no invasivos para los sensores de glucosa. Los métodos indirectos se basan en el efecto de las concentraciones de glucosa *in vivo* en un parámetro medible. El ejemplo típico de este enfoque es el efecto de las concentraciones de glucosa en sangre en las propiedades de dispersión de la piel (163). Los cambios en los niveles de glucosa en sangre afectan considerablemente la diferencia en el índice de refracción entre las células epiteliales y el líquido intersticial adyacente y, por lo tanto, alteran el coeficiente de dispersión de la piel. Este parámetro se puede medir de varias maneras, incluyendo la tomografía de coherencia óptica. La impedancia de la piel y las propiedades de agregación de los eritrocitos constituyen otros enfoques indirectos.

Los métodos directos miden una propiedad de la molécula de glucosa en sí misma. La espectroscopia vibracional es el principal método directo y generalmente incluye la espectroscopia fotoacústica en el infrarrojo cercano y medio, o de dispersión Raman. Estas medicio-

nes se basan en la característica espectral distintiva de la glucosa con relación a la matriz del tejido de fondo.

La selectividad es el factor primordial que se debe abordar tanto en los enfoques directos como en los indirectos. No contar con una muestra aislada impide el uso de separaciones físicas o reacciones químicas para mejorar la selectividad de las mediciones. Toda la información analítica debe generarse a partir de la señal no-invasiva. En última instancia, el éxito de cualquier abordaje requiere pleno conocimiento de los aspectos fundamentales de la selectividad. Con este fin, los esfuerzos de investigación básica son de primordial importancia para establecer dicho nivel de conocimiento.

## 3. Consideraciones analíticas

La publicación de resultados que sólo demuestren la capacidad de seguir aumentos transitorios de la glucosa durante simples pruebas de tolerancia ya no debería ser aceptable (164). Esta capacidad está lo suficientemente definida en la bibliografía para varios abordajes, tanto directos como indirectos. En realidad, es bastante fácil controlar los cambios ópticos correlacionados con las concentraciones de glucosa *in vivo* durante las pruebas de tolerancia a la glucosa. Es considerablemente más difícil, sin embargo, demostrar que dichas mediciones son confiables y selectivas. La fiabilidad y la selectividad deberán constituir el centro de atención para la próxima generación de investigaciones. En realidad, la FDA considera a todas las tecnologías no-invasivas con sensores como dispositivos médicos de alto riesgo, y se va a solicitar documentación de aprobación previa a la comercialización en los Estados Unidos (165).

Muchos informes de intentos para medir la glucosa de manera no-invasiva carecen de información suficiente para juzgar la probabilidad de que en realidad se esté midiendo la glucosa. La interpretación de dicha información clínica se complica por el uso común de métodos estadísticos multivariados, tales como la regresión por mínimos cuadrados parciales y las redes neuronales artificiales. Estos métodos multivariados tienden a proporcionar correlaciones espurias que pueden generar mediciones aparentemente funcionales de glucosa ante la ausencia total de información analítica específica sobre la glucosa (166) (167). Dada esta conocida limitación de dichos métodos multivariados, se debe tener especial cuidado en su implementación. Se deben desarrollar pruebas para detectar correlaciones espurias (168) (170) y se deben implementar con todos los datos clínicos futuros para evitar informes con resultados exitosos falsos.

A pesar de las limitaciones mencionadas anteriormente, se está logrando un verdadero avance para favorecer el desarrollo de las tecnologías no inva-

sivas con sensores de glucosa (171) (172). Se debe continuar con la realización de pruebas rigurosas de las tecnologías no-invasivas conjuntamente con un esfuerzo para comprender los fundamentos químicos subyacentes de la selectividad. También se deben investigar temas relacionados a la estabilidad del calibrado. El progreso en todo el conjunto requiere avances tanto en la instrumentación como en los métodos de análisis de datos. Para cada uno, se deben establecer puntos de referencia significativos que permitan rigurosas comparaciones inter e intralaboratorio.

## Capítulo 6

### La Diabetes Mellitus Gestacional

#### 1. Uso

##### RECOMENDACIÓN

Todas las mujeres embarazadas que anteriormente desconocieran que tienen diabetes deben realizarse la prueba de la diabetes *mellitus* gestacional entre las semanas 24 y 28 de gestación.

A (alto)

La diabetes *mellitus* gestacional fue definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, que se manifiesta o se diagnostica por primera vez durante el embarazo (1). Después de los últimos debates, los *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* recomendaron que a las mujeres en alto riesgo de tener diabetes establecida según criterios estándares (Tabla 6 en la versión *on-line* en inglés) en su primer control prenatal se les diagnostique diabetes declarada, no gestacional (21). Las recomendaciones de la IADPSG difieren de los criterios para los individuos que no sean mujeres embarazadas, ya que el resultado de un OGTT con un valor de FPG <7,0 mmol/L (126 mg/dL) y un valor a las 2 h >11,1 mmol/L (200 mg/dL) no se denomina “diabetes declarada”. Debido al aumento de la obesidad y de la diabetes tipo 2, creció la cantidad de mujeres con diabetes no diagnosticada (173). Por consiguiente, la ADA ahora recomienda que a las mujeres con factores de riesgo para la diabetes tipo 2 se les realice un *screening* de diabetes según los criterios estándares de diagnóstico (Tabla 6 en la versión *on-line* en inglés) en la primera consulta prenatal (93). Las mujeres a las que se les diagnos-

tique diabetes con este enfoque deben recibir un diagnóstico de diabetes declarada.

Dos pruebas clínicas aleatorias demostraron ahora algunas ventajas a partir del tratamiento de la GDM “moderada”. Ambos estudios indicaron que el tratamiento de la GDM puede reducir tanto los *outcomes* adversos graves como la frecuencia de bebés grandes (macrosomía) (174) (175).

Tabla 8. *Screening y diagnóstico de la GDM*

Medición de glucosa	Umbral de concentración de glucosa mmol/L (mg/dL) <sup>a</sup>	Porcentaje >umbral (acumulativo) <sup>b</sup>
FPG	5,1 (92)	8,30%
PG 1h	10,0 (180)	14,00%
PG 2h	8,5 (153)	16,1% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Uno o más de estos valores de un OGTT de 75 g debe ser igual o superior para diagnosticar GDM.

<sup>b</sup> La proporción acumulativa de la cohorte del estudio HAPO es igual o superior a estos umbrales.

<sup>c</sup> Además, el 1,7% de los participantes de la cohorte inicial eran sujetos sin enmascaramiento debido a un valor de FPG >5,8 mmol/L (105 mg/dL) o a valores de OGTT a las 2 h >11,1 mmol/L (200 mg/dL), lo que resulta en el total de 17,8%.

#### 2. Fundamentos

La ADA establece que los riesgos que la GDM presenta para la madre y el neonato justifican su *screening* y diagnóstico (21). Los criterios para el *screening* y el diagnóstico de la GDM se modificaron en gran medida recientemente. El estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)* fue un estudio epidemiológico multinacional prospectivo a gran escala (en aproximadamente 25.000 mujeres embarazadas) para evaluar *outcomes* adversos como función de la glucemia materna (176). El estudio reveló marcadas asociaciones, predominantemente lineales, escalonadas entre la glucemia materna y los *outcomes* de los estudios primarios, es decir, peso al nacer mayor al percentil 90, parto por cesárea, casos clínicos de hipoglucemia neonatal y concentraciones de insulina (péptido C) en suero del cordón umbilical mayor al percentil 90 de los valores en la población del estudio HAPO. Estas asociaciones se mantienen firmes después de los ajustes realizados por varios factores de confusión posibles. También se halló una marcada relación con la adiposidad infantil (177), con algunos *outcomes* secundarios (entre los que se encuentran el riesgo de distocia de hombros y lesiones al nacer), y con la preclampsia (176). Debido a la solidez de estos resultados, el consenso de un panel de expertos designado por la IADPSG recomendó seguir los criterios “basados

en *outcomes*” para la clasificación de las concentraciones de glucosa en el embarazo (178). Todas las mujeres embarazadas sin diagnóstico de diabetes previo deberían ser evaluadas con un OGTT de 75 g para la GDM entre las semanas 24 y 28 de gestación (178). Se establecieron puntos de corte para determinar las concentraciones de glucosa en plasma en ayunas de 1 y 2 h (Tabla 8 en la versión on-line en inglés). Estas recomendaciones fueron adoptadas por la ADA en 2011 (93) y actualmente están siendo revisadas por el *American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)* y sus grupos correspondientes en otros países. El uso de estos nuevos criterios aumenta considerablemente la incidencia de la GDM, principalmente debido a que es necesario el aumento en un sólo valor de glucosa para diagnosticar la GDM (las recomendaciones anteriores requerían 2 valores de concentraciones de glucosa elevados). El tratamiento va a requerir recursos adicionales y se van a necesitar estudios de *outcomes* para determinar si la terapia es beneficiosa para la GDM diagnosticada según los nuevos criterios; sin embargo, las 2 pruebas que se centraron en el tratamiento de la “GDM moderada” (identificada según los criterios antiguos) obtuvieron mejoras en los *outcomes*, y sólo entre el 10% y el 20% de los pacientes necesitó tratamiento farmacológico además de la terapia nutricional (174) (175).

### 3. Consideraciones analíticas

Se hizo referencia a estas consideraciones anteriormente en las secciones sobre Glucosa. Dado que los puntos de corte son estrictos, es muy importante que se le preste especial atención a los rigurosos procedimientos de manipulación de muestras para minimizar la glucólisis después de la flebotomía.

### 4. Interpretación

---

#### RECOMENDACIÓN

La GDM debe diagnosticarse con una OGTT de 75 g según los criterios de la IADPSG derivados del estudio HAPO.

A (moderado)

---

La ADA antes recomendaba que se realizara una “evaluación del riesgo” (basada en la edad, el peso, la historia clínica, etc.) y que a los pacientes con riesgo medio o alto se les realicen una prueba de tolerancia a la glucosa. Podían implementarse varias estrategias de diagnóstico. Consistían en un abordaje en “1 paso”, en el cual se realizaba inicialmente

un OGTT, o un abordaje en “2 pasos”, en el cual se administraba una carga oral de 50 g de glucosa (independientemente de si el paciente se encontraba en ayunas o no) y a continuación se realizaba una medición de glucosa en plasma 1h más tarde. Un valor de glucosa en plasma  $\geq 7,8$  mmol/L (140 mg/dL) indica la necesidad de una prueba final con un OGTT; sin embargo no se llegó a ningún consenso para determinar si se debería llevar a cabo un OGTT de 100 g o de 75 g y qué valores de corte deberían tomarse en cuenta para el diagnóstico.

Algunos casos de GDM pueden representar diabetes tipo 2 pre-existente pero no diagnosticada. Por lo tanto, se debería realizar un *screening* para diabetes a las mujeres con GDM entre las semanas 6 y 12 posteriores al parto según los criterios del OGTT para mujeres no embarazadas (Tabla 7 en la versión on-line en inglés) (93). Además, debido a que las mujeres con GDM presentan un riesgo considerablemente mayor de desarrollar diabetes más adelante (179), deben realizarse un *screening* de diabetes por lo menos cada 3 años durante toda su vida, de acuerdo con los criterios estándares para las mujeres no embarazadas (Tabla 6 en la versión on-line en inglés) (93).

### Referencias

1. ADA. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–97.
2. Castano L, Eisenbarth GS. Type-I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. *Annu Rev Immunol* 1990; 8:647-79.
3. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–607.
4. Sacks DB, McDonald JM. The pathogenesis of type II diabetes mellitus. A polygenic disease. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:149–56.
5. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, Maldonado MR. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2575–9.
6. IDF. Diabetes atlas. 3rd ed. Brussels: IDF; 2008.
7. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, *et al.* Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care* 2006; 29:1263–8.
8. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, *et al.* Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care* 2009; 32: 287–94.
9. Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, Hu FB. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009; 301: 2129–40.

10. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090–101.
11. ADA. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008; 31: 596–615.
12. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676–85.
13. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, *et al.* The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; 28: 2130–5.
14. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436–72.
15. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039–57.
16. WHO. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980; 646: 1–80.
17. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, *et al.* Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA<sub>1c</sub> levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20: 785–91.
18. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323–8.
19. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.
20. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A<sub>1c</sub> assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–34.
21. ADA. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S11–61.
22. ADA. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(Suppl 1):S80–2.
23. IDF. Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: IDF; 2005. p 1–11.
24. 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; 93: 2447–53.
25. ADA. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–9.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
28. Icks A, Rathmann W, Haastert B, John J, Löwel H, Holle R, Giani G. Cost-effectiveness of type 2 diabetes screening: results from recently published studies. *Gesundheitswesen* 2005; 67(Suppl 1): S167–71.
29. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD. HbA<sub>1c</sub> measurement improves the detection of type 2 diabetes in highrisk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: the Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001; 24: 465–71.
30. Jesudason DR, Dunstan K, Leong D, Wittert GA. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes: implications for the use of FPG and HbA<sub>1c</sub> for cost-effective screening. *Diabetes Care* 2003; 26: 485–90.
31. Dallo FJ, Weller SC. Effectiveness of diabetes mellitus screening recommendations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10574–9.
32. Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. *JAMA* 1998; 280: 1757–63.
33. Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a costeffectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 689–99.
34. Glumer C, Yuyun M, Griffin S, Farewell D, Spiegelhalter D, Kinmonth AL, Wareham NJ. What determines the cost-effectiveness of diabetes screening? *Diabetologia* 2006; 49: 1536–44.
35. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, *et al.* Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010; 375: 1365–74.
36. Greenberg RA, Sacks DB. Screening for diabetes: is it warranted? *Clin Chim Acta* 2002; 315: 61–9.
37. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, *et al.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–7.
38. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, *et al.* The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49: 822–7.
39. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, Wong MS, Heng D, Hughes K, *et al.* Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 1728–34.
40. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108–12.
41. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, *et al.* Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005; 353: 1454–62.

42. DCCT. The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–83.
43. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
44. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–86.
45. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–53.
46. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
47. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421–31.
48. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–72.
49. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
50. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
51. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
52. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
53. Berg AH, Sacks DB. Haemoglobin A<sub>1c</sub> analysis in the management of patients with diabetes: from chaos to harmony. *J Clin Pathol* 2008; 61: 983–7.
54. Howe-Davies S, Simpson RW, Turner RC. Control of maturity-onset diabetes by monitoring fasting blood glucose and body weight. *Diabetes Care* 1980; 3: 607–10.
55. Muir A, Howe-Davies SA, Turner RC. General practice care of non-insulin-dependent diabetes with fasting blood glucose measurements. *Am J Med* 1982; 73: 637–40.
56. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642–52.
57. 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: 3157–9.
58. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem* 2009; 55: 850–2.
59. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem* 1989; 35: 315–7.
60. Ladenson JH. Nonanalytical sources of variation in clinical chemistry results. In: Sonnenwirth A, Jarett L, eds. *Clinical laboratory methods and diagnosis*. St. Louis: C.V. Mosby Co.; 1980. p 149–92.
61. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2006. p 837–902.
62. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, Etienne M. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; 55: 1019–21.
63. Ladenson JH, Tsai LM, Michael JM, Kessler G, Joist JH. Serum versus heparinized plasma for eighteen common chemistry tests: Is serum the appropriate specimen? *Am J Clin Pathol* 1974; 62: 545–52.
64. Stahl M, Jorgensen LG, Hyltoft Petersen P, Brandslund I, de Fine Olivarius N, Borch-Johnsen K. Optimization of preanalytical conditions and analysis of plasma glucose. 1. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 169–79.
65. Carstensen B, Lindstrom J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 140–8.
66. Boyanton BL Jr, Blick KE. Stability studies of twenty-four analytes in human plasma and serum. *Clin Chem* 2002; 48: 2242–7.
67. Miles RR, Roberts RF, Putnam AR, Roberts WL. Comparison of serum and heparinized plasma samples for measurement of chemistry analytes. *Clin Chem* 2004; 50: 1704–5.
68. Larsson-Cohn U. Differences between capillary and venous blood glucose during oral glucose tolerance tests. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36: 805–8.
69. Lind T, de Groot HA, Brown G, Cheyne GA. Observations on blood glucose and insulin determinations. *Br Med J* 1972; 3: 320–3.
70. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders. Accepted; forthcoming 2012.
71. Tchobrutsky G. Blood glucose levels in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1991; 34: 67–73.
72. Blunt BA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Evaluation of fasting plasma glucose as screening test for NIDDM in older adults. Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1991; 14:989–93.

73. DECODE. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; 22: 1667–71.
74. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996; 45: 947–53.
75. Imbeault P, Prins JB, Stolic M, Russell AW, O'Moore-Sullivan T, Despres JP, *et al.* Aging per se does not influence glucose homeostasis: in vivo and in vitro evidence. *Diabetes Care* 2003; 26: 480–4.
76. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Ehlers GW, *et al.* State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 838–46.
77. Fraser CG, Petersen PH. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem* 1999; 45: 321–3.
78. Stockl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Petersen PH, Ricos C. Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. Discussion paper from the members of the External Quality Assessment (EQA) Working Group A on analytical goals in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 157–69.
79. Fraser CG. The necessity of achieving good laboratory performance. *Diabet Med* 1990; 7: 490–3.
80. Olefsky JM, Reaven GM. Insulin and glucose responses to identical oral glucose tolerance tests performed forty-eight hours apart. *Diabetes* 1974; 23: 449–53.
81. Widjaja A, Morris RJ, Levy JC, Frayn KN, Manley SE, Turner RC. Within- and between-subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables. *Clin Chem* 1999; 45: 561–6.
82. 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: 845–52.
83. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996; 39: 298–305.
84. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1545–51.
85. Lacher DA, Hughes JP, Carroll MD. Estimate of biological variation of laboratory analytes based on the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chem* 2005; 51: 450–2.
86. Westgard QC. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from biologic variation. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Accessed July 2009).
87. Howanitz PJ, Cembrowski GS, Steindel SJ, Long TA. Physician goals and laboratory test turnaround times. A College of American Pathologists Q-Probes study of 2763 clinicians and 722 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 22–8.
88. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
89. ADA. Standards of medical care in diabetes— 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S13–61.
90. Harris MI, Cowie CC, Howie LJ. Self-monitoring of blood glucose by adults with diabetes in the United States population. *Diabetes Care* 1993; 16: 1116–23.
91. CDC. Self-monitoring of blood glucose among adults with diabetes—United States, 1997– 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1133–7.
92. ADA. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996; 19(Suppl 1): S62–6.
93. ADA. Standards of medical care in diabetes— 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S11–61.
94. Ipp E, Aquino RL, Christenson P. Point: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients not receiving insulin: the sanguine approach. *Diabetes Care* 2005; 28: 1528–30.
95. Davidson MB. Counterpoint: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients not receiving insulin: a waste of money. *Diabetes Care* 2005; 28: 1531–3.
96. Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JT. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997; 20: 1482–6.
97. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000; 17: 755–61.
98. Harris MI. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 979–82.
99. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1764–70.
100. Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, Kerlan V, *et al.* Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003; 29: 587–94.
101. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118: 422–5.
102. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, *et al.* Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. *Diabet Med* 2005; 22: 900–6.

103. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL, Selby JV. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1757–63.
104. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49: 271–8.
105. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD005060.
106. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510–7.
107. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, *et al.* Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132.
108. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336: 1177–80.
109. O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174–7.
110. Allemann S, Houriet C, Diem P, Stettler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2903–13.
111. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 775–84.
112. Montori VM, Fernández-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med* 2009; 150: 803–8.
113. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12: 356–71.
114. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with hand-held meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1135–40.
115. ADA. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994; 17: 81–6.
116. Tate PF, Clements CA, Walters JE. Accuracy of home blood glucose monitors. *Diabetes Care* 1992; 15: 536–8.
117. Chan JC, Wong RY, Cheung CK, Lam P, Chow CC, Yeung VT, *et al.* Accuracy, precision and user-acceptability of self blood glucose monitoring machines. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36: 91–104.
118. Kabadi UM, O’Connell KM, Johnson J, Kabadi M. The effect of recurrent practice at home on the acceptability of capillary blood glucose readings. Accuracy of self blood glucose testing. *Diabetes Care* 1994; 17: 1110–23.
119. Burnett RW, D’Orazio P, Fogh-Andersen N, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, *et al.* IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chim Acta* 2001; 307:205–9.
120. D’Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, *et al.* Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem* 2005; 51:1573–6.
121. Steffes MW, Sacks DB. Measurement of circulating glucose concentrations: The time is now for consistency among methods and types of samples. *Clin Chem* 2005; 51: 1569–70.
122. Weitgasser R, Gappmayer B, Pichler M. Newer portable glucose meters—analytical improvement compared with previous generation devices? *Clin Chem* 1999; 45: 1821–5.
123. Bohme P, Floriot M, Sirveaux MA, Durain D, Ziegler O, Drouin P, Guerci B. Evolution of analytical performance in portable glucose meters in the last decade. *Diabetes Care* 2003; 26: 1170–5.
124. Skeie S, Thue G, Nerhus K, Sandberg S. Instruments for self-monitoring of blood glucose: comparisons of testing quality achieved by patients and a technician. *Clin Chem* 2002; 48: 994–1003.
125. ADA. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 93–9.
126. NCCLS. Ancillary (bedside) blood glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline C30-A. Villanova (PA): NCCLS; 1994; 14:1–14.
127. ISO. In vitro diagnostic test systems — requirements for bloodglucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva: ISO; 2003. ISO 15197:2003; 1st ed. 2003-05-01.
128. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622–8.
129. Skeie S, Thue G, Sandberg S. Patient-derived quality specifications for instruments used in self-monitoring of blood glucose. *Clin Chem* 2001; 47: 67–73.
130. Boyd JC, Bruns DE. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem* 2001; 47: 209–14.
131. Novis DA, Jones BA. Interinstitutional comparison of bedside blood glucose monitoring program characteristics, accuracy performance, and quality control documentation: a College of American Pathologists Q-Probes study of bedside blood glucose monitoring performed in 226 small hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 495–502.
132. Brunner GA, Ellmerer M, Sendlhofer G, Wutte A, Trajanoski Z, Schaupp L, *et al.* Validation of home blood



- glucose meters with respect to clinical and analytical approaches. *Diabetes Care* 1998; 21: 585–90.
133. Weinzimer SA, Beck RW, Chase HP, Fox LA, Buckingham BA, Tamborlane WV, *et al.* Accuracy of newer-generation home blood glucose meters in a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) inpatient exercise study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 675–80; discussion 681–3.
  134. Mahoney J, Ellison J. Assessing the quality of glucose monitor studies: a critical evaluation of published reports. *Clin Chem* 2007; 53: 1122–8.
  135. Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Sandberg S. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. *Clin Chem* 2004; 50: 1068–71.
  136. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933–44.
  137. Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB. Tight glucose control in the intensive care unit: Are glucose meters up to the task? *Clin Chem* 2009; 55: 18–20.
  138. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30: 403–9.
  139. Boyd JC, Bruns DE. Monte Carlo simulation in establishing analytical quality requirements for clinical laboratory tests meeting clinical needs. *Methods Enzymol* 2009; 467: 411–33.
  140. Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 2005; 127: 1749–51.
  141. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3062–6.
  142. Meynaar IA, van Spreuwel M, Tangkau PL, Dawson L, Sleswijk Visser S, *et al.* Accuracy of AccuChek glucose measurement in intensive care patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 2691–6.
  143. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, *et al.* Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33: 2778–85.
  144. Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982; 5: 479–84.
  145. Nathan D. The importance of intensive supervision in determining the efficacy of insulin pump therapy. *Diabetes Care* 1983; 6: 295–7.
  146. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237–41.
  147. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1761–73.
  148. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44–50.
  149. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 79–87.
  150. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, *et al.* Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464–76.
  151. Haupt K, Mosbach K. Plastic antibodies: developments and applications. *Trends Biotechnol* 1998; 16: 468–75.
  152. Chen G, Guan Z, Chen CT, Fu L, Sundaresan V, Arnold FH. A glucose-sensing polymer. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 354–7.
  153. James TC, Sananayake DRAS, Shinkai S. A glucose-selective molecular fluorescence sensor. *Angew Chem Int Ed Engl* 1994; 33: 2207–9.
  154. Birch DJS, Imhof RE. Time-domain fluorescence spectroscopy using time-correlated single-photon counting. *Top Fluoresc Spectrosc* 1994; 1: 1–95.
  155. Tolosa L, Szmecinski H, Rao G, Lakowicz JR. Lifetime-based sensing of glucose using energy transfer with a long lifetime donor. *Anal Biochem* 1997; 250: 102–8.
  156. Rolinski OJ, Birch DJS, McCartney LJ, Pickup JC. Near-infrared assay for glucose determination. *Proc Soc Photo Opt Instrum Eng* 1999; 3602: 6–14.
  157. Marvin JS, Hellinga HW. Engineering biosensors by introducing fluorescent allosteric signal transducers: construction of a novel glucose sensor. *J Am Chem Soc* 1998; 120: 7–11.
  158. Wentholt IM, Vollebregt MA, Hart AA, Hoekstra JB, DeVries JH. Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2871–6.
  159. Khalil OS. Non-invasive glucose measurement technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 660–97.
  160. Arnold MA, Small GW. Noninvasive glucose sensing. *Anal Chem* 2005; 77: 5429–39.
  161. Tura A, Maran A, Pacini G. Non-invasive glucose monitoring: assessment of technologies and devices according to quantitative criteria. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 16–40.
  162. Sieg A, Guy RH, Delgado-Charro MB. Noninvasive and minimally invasive methods for transdermal glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 174–97.

163. Kohl M, Essenpreis M, Cope M. The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue-simulating phantoms. *Phys Med Biol* 1995; 40: 1267–87.
164. Heise HM, Lampen P. Transcutaneous glucose measurements using near-infrared spectroscopy: validation of statistical calibration models. *Diabetes Care* 2000; 23: 1208–10.
165. Gutman S, Bernhardt P, Pinkos A, Moxey-Mims M, Knott T, Cooper J. Regulatory aspects of noninvasive glucose measurements. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 779–81.
166. Rhiel MH, Amrhein MI, Marison IW, von Stockar U. The influence of correlated calibration samples on the prediction performance of multivariate models based on mid-infrared spectra of animal cell cultures. *Anal Chem* 2002; 74: 5227–36.
167. Arnold MA, Liu L, Olesberg JT. Selectivity assessment of noninvasive glucose measurements based on analysis of multivariate calibration vectors. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 454–62.
168. Small GW. Chemometrics and near-infrared spectroscopy: avoiding the pitfalls. *Trends Anal Chem* 2006; 25: 1057–66.
169. Gabrielsson J, Trygg J. Recent developments in multivariate calibration. *Crit Rev Anal Chem* 2006; 36: 243–55.
170. Arnold MA, Small GW, Xiang D, Qui J, Murhammer DW. Pure component selectivity analysis of multivariate calibration models from near-infrared spectra. *Anal Chem* 2004; 76: 2583–90.
171. Arnold MA, Olesberg JT, Small GW. Near-infrared spectroscopy for noninvasive glucose sensing. In: Cunningham D, Stenken JA, eds. *Analytical chemistry of in vivo glucose measurements*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2009. p 357–90.
172. Shih W-C, Bechtel KB, Feld MS. Noninvasive glucose sensing with Raman spectroscopy. In: Cunningham D, Stenken JA, eds. *Analytical chemistry of in vivo glucose measurements*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2009. p 391–419.
173. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899–904.
174. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–86.
175. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, *et al*. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339–48.
176. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, *et al*. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002.
177. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009; 58: 453–9.
178. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–82.
179. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862–8.