

La hemoglobina glucosilada A1c como prueba diagnóstica para diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso u obesidad

Aleida Rivera-Hernández,^a Jessie Nallely Zurita-Cruz,^a
Eulalia Garrido-Magaña,^a Gigliola Margareta Fiorentini-Fayad,^a
Elisa Nishimura-Meguro^a

Glycosylated hemoglobin A1c as a diagnostic test for diabetes mellitus in adolescents with overweight and obesity

Background: In 2009 it was introduced a new diagnostic criteria based on hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$ in the adult population; some studies suggest that the cutoff may be smaller in pediatric population. The objective was to determine the utility of HbA1c $\geq 6.5\%$ as a diagnostic test for DM in Mexican adolescents with overweight or obesity.

Methods: Full somatometry was performed. Also, Tanner stage, blood pressure, blood glucose, glucose tolerance curve (GTC) and HbA1c were analyzed. Specificity, sensitivity, positive and negative predictive values and ROC curve were calculated for the diagnosis of DM with HbA1c.

Results: 109 adolescents between 10 and 16 years referred for obesity or overweight plus comorbidities were studied; 58 % were females, the age was of 13 ± 1.74 years, the BMI percentile 95.3, and the HbA1c $5.73 \pm 0.9\%$. It was made a diagnosis of DM in 9 cases (8.3 %), prediabetes in 8 (7.3 %) and normal glucose tolerance in 92 (84.4 %). The HbA1c mean was 5.6 ± 0.04 , 5.7 ± 0.4 , and $5.6 \pm 0.73\%$, respectively. HbA1c $\geq 6.5\%$ had a sensitivity of 12.5 %, a specificity of 89.8 %, a PPV of 10.65 and a NPV of 14.28. The best cutoff point for diagnosing DM through ROC curve was 5.45 %, with a sensitivity of 62.5 %, a specificity of 57.1 %, PPV 2.53 and NPV 33.3.

Conclusions: The level of HbA1c $\geq 6.5\%$ had low sensitivity and specificity for the diagnosis of DM. A lower cutoff point is insufficient to use HbA1c as a diagnostic criterion. These results are consistent with the ones of other journals.

Keywords Palabras clave

Glycosylated hemoglobin A	Hemoglobina A glucosilada
Child	Niño
Adolescent	Adolescente

La incidencia y la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha incrementado rápidamente en todo el mundo, en particular en los niños y adolescentes. Este incremento se ha atribuido en parte al aumento de sobrepeso y obesidad en esta población, tanto en Estados Unidos como en todas partes del mundo.^{1,2,3}

En el 2006, de acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tenía sobrepeso u obesidad, lo que representó alrededor de 5 757 400 adolescentes en el país.⁴ La aparición temprana de DM2 implica el desarrollo prematuro de complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares. Estas últimas conllevan a una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica.^{5,6}

La DM2 es usualmente asintomática y los factores de riesgo para desarrollarla incluyen sobrepeso u obesidad y la carga genética. Otros datos que potencian este riesgo por medio del incremento de la resistencia a la insulina son la obesidad central, la hipertensión arterial sistémica, las dislipidemias, el síndrome de ovario poliquístico y la pubertad. La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) recomienda el escrutinio para diagnóstico de DM2 con glucosa plasmática en ayuno para los niños con índice de masa corporal (IMC) \geq percentil 85 y quienes además tengan dos factores adicionales de riesgo, por ejemplo: historia familiar de DM en primer o segundo grado, pertenecer a una etnia de alto riesgo (indios americanos, afroamericanos, hispanos y asiáticos), datos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas.^{1,7}

El diagnóstico de DM se estableció con criterios basados en los niveles de glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL en dos ocasiones, glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL en cualquier hora en presencia de síntomas y si se realizaba una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) y a las dos horas se determinaba una glucosa venosa ≥ 200 mg/dL, se confirmaba entonces este diagnóstico. En el 2009, un comité internacional de expertos, que incluyó representantes de la ADA, de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), recomendaron el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para el diagnóstico de DM con un

^aServicio de Endocrinología

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Aleida de Jesús Rivera-Hernández
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22292
Correo electrónico: riha0306@hotmail.com

Recibido: 14/08/2014

Aceptado: 01/09/2015

Introducción: en 2009 se introdujo un criterio diagnóstico para la diabetes mellitus 2 (DM2) en población adulta, basado en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$; el punto de corte en población pediátrica podría ser menor. Se buscó determinar la utilidad de este criterio en adolescentes mexicanos con sobrepeso u obesidad.

Métodos: se hizo somatometría completa, revisión del estadio de Tanner y presión arterial, glucemia, curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) y HbA1c. Se calculó especificidad, sensibilidad, valores predictivos positivos y negativos y curva ROC para el diagnóstico de DM con HbA1c.

Resultados: se estudiaron 109 pacientes entre 10 y 16 años referidos por obesidad o sobrepeso más

comorbilidades, 58 % mujeres, edad 13 ± 1.74 años, IMC percentil 95.3 y HbA1c $5.73 \pm 0.9\%$. Se estableció el diagnóstico de DM en 9 casos (8.3 %), prediabetes en 8 (7.3 %) y tolerancia normal a la glucosa en 92 (84.4 %), el promedio de HbA1c fue de 5.6 ± 0.04 , 5.7 ± 0.4 y $5.6 \pm 0.73\%$, respectivamente. La HbA1c $\geq 6.5\%$ tuvo una sensibilidad de 12.5 %, especificidad de 89.8 %, VPP 10.65 y VPN 14.28. El mejor punto de corte para diagnosticar DM por curva ROC de HbA1c fue de 5.45 %, con sensibilidad de 62.5 % y especificidad de 57.1 %, VPP 2.53 y VPN 33.3.

Conclusiones: el nivel de HbA1c $\geq 6.5\%$ tuvo baja sensibilidad y especificidad para diagnosticar DM. Un punto de corte menor es insuficiente para utilizar la HbA1c como criterio diagnóstico.

Resumen

punto de corte $\geq 6.5\%$. La ADA adoptó este criterio a partir del 2010,⁸ pero todavía se considera la CTOG como el estándar de oro para el diagnóstico de DM.^{9,10}

La HbA1c ofrece ventajas en el diagnóstico de la DM2 debido a que no requiere ayuno, refleja el promedio de glucosa de 3 a 4 meses, tiene menor variabilidad intraindividual y puede predecir las complicaciones relacionadas con la DM.^{11,12,13} Sus desventajas se deben a la variabilidad observada en diferentes grupos étnicos, etarios, de género y a procesos patológicos que producen anemias y hemoglobinopatías.^{8,11,14-18}

Múltiples estudios en diferentes grupos alrededor del mundo han sugerido que el punto de corte de la HbA1c $\geq 6.5\%$ para el diagnóstico de DM podría encontrarse entre 5.6 y 7.0 %. Específicamente en población pediátrica, Lee *et al.*¹⁹ incluyeron 1156 adolescentes entre 12 y 18 años con sobrepeso y 6751 adultos entre 19 y 79 años de diferentes grupos étnicos (dentro del grupo había población México-americana) y concluyó que el punto de corte de HbA1c recomendado de 6.5 % no fue un buen predictor de DM en adolescentes al compararlo con adultos, aunque se debe mencionar que a estos pacientes no se les realizó CTOG, solo la glucosa venosa en ayuno. En cuanto al diagnóstico de prediabetes en adolescentes, un valor de HbA1c de 6.0 % tuvo una sensibilidad de 0.0 % y una especificidad 99.6 %, un valor predictivo positivo (VPP) 0 % y un valor predictivo negativo (VPN) de 92.5 %, mientras que en adultos los valores fueron de 13.2, 93, 25.4 y 85.5 %, respectivamente.

Existen otros dos estudios importantes realizados en población pediátrica. Nowika *et al.* determinaron por CTOG y HbA1c en 1156 adolescentes obesos, incluido un 29 % de origen hispano, una baja sensibilidad y especificidad utilizando un punto de corte de 6.5 % para esta población y variaciones según el grupo étnico, con valores más altos en afroamericanos, más bajos en los caucásicos y niveles intermedios para hispanos ($5.38\% \pm 0.38$). Los autores sugie-

ren un punto de corte de HbA1c de 5.8u %, general para esta población, ya que su especificidad fue de 87.6 % y su sensibilidad del 67.7 % en conjunto.¹⁴ Eldeirawi *et al.*¹⁵ aplicaron su estudio a 4928 niños, 34.4 % de ellos México-americanos, y sugieren que el valor de HbA1c se correlacionó positivamente con la edad y el IMC, aunque el valor de corte de HbA1c encontrado fue más alto en el grupo de los caucásicos (5.17 %) y similar al de los afroamericanos (5.03 %), comparado con los México-americanos (4.97 %).

Por lo tanto se puede concluir con los estudios mencionados que el punto de corte de HbA1 $\geq 6.5\%$, recomendado a nivel internacional para el diagnóstico de DM, muestra una sensibilidad/especificidad diferente en distintos grupos etarios, étnicos e incluso por género. En los hispanos se ha sugerido que el punto de corte de la HbA1c podría ser menor al recomendado.

Esto ha llevado a sugerir que hasta que no se establezca un punto de corte más específico para ciertos grupos, la determinación de HbA1c como estudio inicial es una herramienta adicional, pero no suficiente para omitir la determinación de glucemia venosa en ayuno o CTOG²⁰ en el proceso diagnóstico de DM en esta población.

Gracias a esto y a la escasa información que existe en nuestra población decidimos realizar este estudio, cuyo objetivo es determinar la utilidad de la hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ como prueba diagnóstica de diabetes mellitus en adolescentes mexicanos con sobrepeso u obesidad al compararla con la curva de tolerancia oral a la glucosa.

Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que pertenece al

Instituto Mexicano del Seguro Social. Se trató de una prueba diagnóstica cuya población de estudio fueron pacientes de 10 a 16 años de edad con diagnóstico de sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 85\%$, según las tablas de normalidad de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). Se excluyeron pacientes con procesos infecciosos, insuficiencia renal crónica, hepatopatías o que se encontraran utilizando algún medicamento (como esteroides, quimioterapia o fármacos modificadores de la enfermedad) que aumentara el riesgo de hiperglucemia.

Se identificó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se les realizó somatometría completa, toma de presión arterial, evaluación del estadio puberal según la escala de Tanner y toma de muestra sanguínea con un ayuno de 12 horas, para glucosa plasmática, HbA1c y CTOG con una carga de glucosa anhidra vía oral a dosis de 1.75 g/kg, con un máximo de 75 g y determinación de glucosa venosa central dos horas después de la carga. La glucosa plasmática se procesó mediante una prueba enzimática colorimétrica, a través de un kit comercial GLU, glucosa GOD-PAP de marca Cobas TM de Roche/Hitachi y la HbA1c se procesó mediante la técnica de inmunoensayo turbidimétrico a través del kit comercial HBA1C II Tina-quant, estandarizada según la International Federation of Clinical Chemistry.

En el análisis estadístico se determinó la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la HbA1c como prueba diagnóstica en comparación con el estándar de oro, que es la CTOG. Para la determinación del mejor punto de corte de la hemoglobina glucosilada se utilizó la curva ROC y se calculó para cada punto de corte el índice de verosimilitud.

En relación con los aspectos éticos, se solicitó evaluación del protocolo de investigación al Comité Nacional de Investigación Científica y fue aprobado con el número de registro 2013-785-015.

Resultados

Se incluyeron un total de 109 pacientes, con una relación hombre-mujer cercana: 1:1 (sexo femenino 53.2 %, $n = 58$), y edad promedio de 13 ± 1.74 años. El percentil promedio del IMC fue de 95.33 ± 7.97 ; se identificó obesidad en el 71.6 % ($n = 89$) de los pacientes y el resto tuvo sobrepeso. Respecto a las variables bioquímicas la media de la HbA1c fue de $5.73 \pm 0.90\%$, la glucosa plasmática en ayuno 102.12 ± 58.53 mg/dL y la glucosa plasmática tomada dos horas después de la carga oral fue de 109.18 ± 32.91 mg/dL.

En la muestra, la frecuencia observada de DM2 por CTOG fue de 8.3 % ($n = 9$). De estos pacientes, solo dos presentaban HbA1c $\geq 6.5\%$, dos tuvieron HbA1c

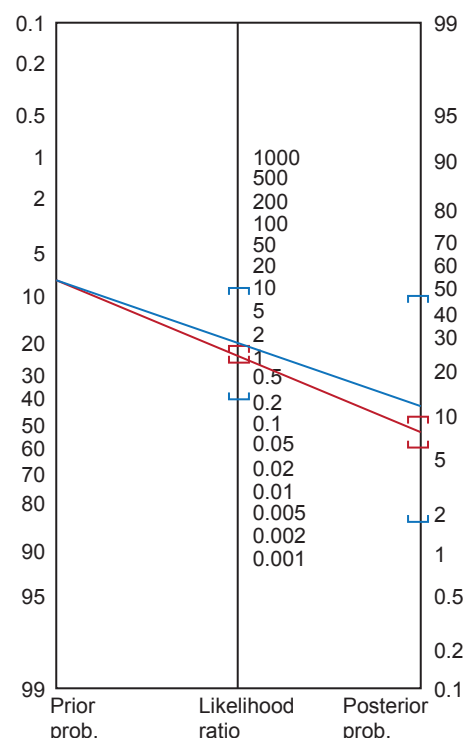
entre 5.7 y 6.4 %, y en cinco el valor de la hemoglobina glucosilada fue de 5.7 %. Cuando se evaluó la HbA1c como criterio diagnóstico de DM con el punto de corte recomendado ($\geq 6.5\%$), se encontraron 12 pacientes, es decir, el 11 % de la muestra con DM; sin embargo, solo en tres pacientes se confirmó el diagnóstico por CTOG.

Para el diagnóstico de DM, la sensibilidad y la especificidad de la HbA1c en nuestra población fue de 12.5 y 89.9 %, respectivamente, con un VPP de 10.65 % y un VPN de 14.28 %, con un área bajo la curva de 0.547. Con base en esta misma representación gráfica se pudo estimar que el mejor punto de corte para la HbA1c era de 5.45 %, con una sensibilidad de 62.5 %, una especificidad de 57.1 %, un VPP de 2.53 % y un VPN de 33.3 %.

Asimismo, el índice positivo de verosimilitud tanto para el punto de corte de la HbA1c $\geq 6.5\%$ como para el mejor punto de corte de 5.45 %, determinado con la curva ROC en nuestra muestra con un IC de 95 %, se muestra en las figuras 1 y 2.

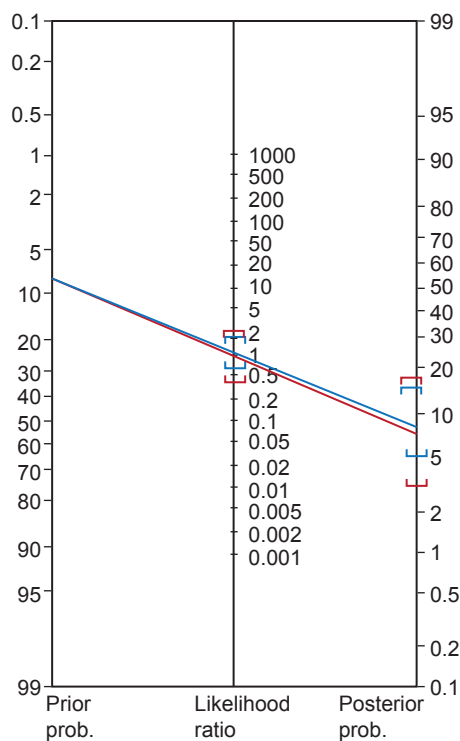
En la muestra la frecuencia de intolerancia diagnosticada por CTOG fue de 7.33 % (ocho pacientes); sin embargo, si solo se tomaba el valor de HbA1c entre 5.7 y 6.4 % para dicho diagnóstico, la frecuencia se incrementaba a 24 %, que correspondía a 27 pacientes, de los cuales dos fueron diabéticos por CTOG.

Figura 1 Índice de verosimilitud para HbA1c $\geq 6.5\%$



Índice de verosimilitud positivo: 1.07
Índice de verosimilitud negativo: 0.90

Figura 2 Índice de verosimilitud para HbA1c (5.45 %)



Índice de verosimilitud positivo: 1.07

Índice de verosimilitud negativo: 0.90

Mediante la curva ROC también se estimó el mejor punto de corte de la HbA1c para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa.

De acuerdo con la curva ROC, el mejor punto de corte de HbA1c para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa en la muestra, al compararla con el estándar de oro (CTOG), fue de 5.35 % con una sensibilidad 80.5 %, una especificidad de 32.5 %, pero con un VPP de 1.61 y VPN de 64.1 %.

Discusión

Actualmente la determinación de HbA1c como criterio diagnóstico de DM ofrece las ventajas de ser una determinación única, que no requiere ayuno, que no se altera por procesos patológicos agudos, con poca variabilidad intraindividual y una técnica en su medición ya estandarizada, con poca variabilidad inter e intra-ensayo y sin interferencia por la elevación de otros parámetros bioquímicos, como el perfil de lípidos. Sin embargo, a pesar de que en estudios poblacionales internacionales ha demostrado una amplia variación en cuanto al punto de corte recomendado por la ADA para diagnóstico de DM, esta no hizo señalamientos específicos para población pediátrica.^{1,9}

La propuesta de utilizar a la determinación única de HbA1c como criterio diagnóstico no ha sido consistentemente respaldada por varios estudios, ya sea en población adulta o pediátrica.

En el presente estudio investigamos la utilidad de la HbA1c con el punto de corte recomendado por la ADA para una muestra de población pediátrica de alto riesgo, ya que presentaba antecedentes hereditarios, sobrepeso u obesidad, etcétera. Bajo estas condiciones, la frecuencia encontrada de glucosa en ayuno alterada o intolerancia a la glucosa fue del 16 % y de DM2 8.3 %. Estas cifras son mayores a lo reportado en la literatura internacional en pacientes adolescentes con síndrome metabólico. Este hallazgo pudiera atribuirse también a la carga genética dada por los genes amerindios. Sin embargo, solo el 22.2 % de los casos tuvieron una HbA1c alterada, lo que respalda la necesidad de aplicar otros criterios diagnósticos para identificar de forma correcta la DM en estos adolescentes. Si bien la frecuencia de falsos positivos fue de 3 %, el diagnóstico de DM conlleva no solo al sujeto a modificaciones en el estilo de vida, las cuales están indicadas *per se* en todos los casos con sobrepeso u obesidad; sin embargo, el impacto psicológico de realizar un diagnóstico de una enfermedad crónico-degenerativa puede traer mayores consecuencias.

La baja sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC, para un punto de corte de HbA1c igual o mayor de 6.5 % encontrada en este estudio, es similar a lo reportado en la literatura, cuyos estudios incluyen adolescentes y sugieren que este nivel de corte podría ser menor en esta población.¹⁴⁻¹⁶

Si bien el tamaño de la muestra estudiada es limitado, nuestros resultados son consistentes con otros estudios realizados alrededor del mundo, como el reportado por Nowika *et al.*, que incluyó 29 % de población adolescente hispana, y sugiere un punto de corte de 5.8 % para el diagnóstico de DM2, con una sensibilidad del 67.7 % y una especificidad del 87.6 %.¹⁴ Otro estudio realizado por Eldeirawi *et al.*, en 4928 niños, de los cuales 34.4 % eran México-americanos, sugiere que el valor de HbA1c se correlacionó positivamente con la edad y el IMC, con un punto de corte para el diagnóstico de DM entre 4.97 y 5.03 %.¹⁵ Nosotros encontramos que un punto de corte menor de 5.45 % mejora la sensibilidad y la acerca a la mínima deseable, con la mejor especificidad posible (una sensibilidad de 62.5 % y una especificidad de 57.1 %), pero aun así la determinación de HbA1c no parece ser suficiente para ser utilizada como único criterio diagnóstico de diabetes mellitus. Aunque se ha sugerido que el punto de corte puede diferir en relación con el grupo étnico, no es posible descartar que las diferencias en la sensibilidad y especificidad de los distintos valores de corte se deban al tamaño y a las características de la muestra estudiada. Estas mis-

mas limitantes podrían influir en la falta de correlación encontrada entre los niveles de HbA1c y la condición puberal temprana o tardía.

Los valores sugeridos por la ADA para el diagnóstico de prediabetes (glucosa en ayuno anormal o intolerancia a la glucosa) de 5.7-6.4 % mostraron una mejor sensibilidad, aunque al igual que con la DM, sobrediagnosticaron un 6 % de los casos. El ejercicio estadístico con la construcción de la curva ROC para el diagnóstico de prediabetes sugirió un punto de corte menor al recomendado (5.35 %), con una sensibilidad de 80.5 %, una especificidad de 32.5 %, pero con un área bajo la curva aún insuficiente (0.614).

La curva ROC en la que se evaluó a la HbA1c como predictora de DM en adolescentes se basó en un número limitado de sujetos; por lo tanto, es necesario un análisis con un mayor número de adolescentes con DM antes de hacer alguna recomendación acerca del mejor punto de corte de HbA1c para diagnosticar diabetes. Sin embargo y basados en los estudios que sugieren que la HbA1c incrementa con la edad, consideramos necesaria la investigación de un punto de corte más bajo para esta población.

Con las limitaciones del estudio ya mencionadas, nuestros resultados sugieren que el punto de corte para

nuestra población de adolescentes hispanos obesos con alto riesgo para alteraciones en el metabolismo de carbohidratos es menor al recomendado por la ADA y ya que la prueba parece ser más específica que sensible, podría considerarse como un estudio de escrutinio en el proceso diagnóstico de diabetes mellitus.

Conclusión

La sensibilidad de la HbA1c como prueba diagnóstica fue del 12.5 % con una especificidad del 89.9 %, un valor predictivo positivo del 10.65 %, un valor predictivo negativo del 14.28 % con un área bajo la curva de 0.511, lo que indica la poca eficiencia de esta prueba en el diagnóstico de DM.

En este estudio no demostramos que la HbA1c sea una prueba diagnóstica de diabetes mellitus en este tipo de población.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S64-71.
2. Ávila-Burgos L, Cahuana-Hurtado L, González-Domínguez D, Aracena-Genao B, Montañez-Hernández JC, Serván-Mori EE, Rivera Peña. Cuentas en diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y obesidad [Internet]. México; 2006. Disponible en http://www.insp.mx/images/stories/Produccion/pdf/101203_cdiabetes.pdf
3. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4231-7. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582565/>
4. Olaiz G, Rivera J, Shamara T, Rojas R, Villalpando S, Hernandez-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006. Texto libre <http://ensanut.insp.mx/informes/ensanut2006.pdf>
5. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116(2):473-80.
6. Violante-Ortiz R. Obesidad y diabetes tipo 2 en el niño. Una nueva epidemia. *Rev Endocrinol Nutr*. 2001;9(2):103-6. Texto libre <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2001/er012k.pdf>
7. Soulimane S, Simon D, Shaw J, Witte D, Zimmet P, Vol S, et al. HbA1c, fasting plasma glucose and the prediction of diabetes: Inter99, AusDiaband D.E.S.I.R. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Jun;96(3):392-9.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 1):S11-61. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006050/>
9. Raman PG, Maitra S. A comparative study of oral glucose tolerance test and glycated haemoglobin in high risk patients for diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Countries*. 2000;20:23-37.
10. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, De-ronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.
11. Kramer CK, Araneta MRG, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):101-3. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797952/>
12. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327-34. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699715/>
13. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(3):562-8. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827508/>
14. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1306-

11. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114343/>
15. Eldeirawi K, Lipton R. Predictors of hemoglobin A1c in a national sample of nondiabetic children: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2003;157(7):624-32. Texto libre <http://aje.oxfordjournals.org/content/157/7/624.long>
16. Nair M, Prabhakaran D, Narayan KMV, Sinha R, Lakshmy R, Devasenapathy N, et al. HbA (1c) values for defining diabetes and impaired fasting glucose in Asian Indians. *Prim Care Diabetes.* 2011;5(2):95-102. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3117965/>
17. Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K, Anjana RM, Ganesan A, Weber MB, et al. A1C cut points to define various glucose intolerance groups in Asian Indians. *Diabetes Care.* 2010;33(3):515-9. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827500/>
18. Marini MA, Succurro E, Arturi F, Ruffo MF, Andreozzi F, Sciacqua A, et al. Comparison of A1C, fasting and 2-h post-load plasma glucose criteria to diagnose diabetes in Italian Caucasians. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Jul;22(7):561-6.
19. Lee JM, Wu E-L, Tarini B, Herman WH, Yoon E. Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents? *J Pediatr.* 2011;158(6):947-952.e1-3. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210198/>
20. Colagiuri S. Glycated hemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):312-3.