

# PREGUNTA CLÍNICA N° 1

## ¿CUAL ES LA VALIDEZ DE LA HBA1C COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES Y CON QUÉ PUNTO DE CORTE?

Fecha de edición: Octubre 2013

### RESUMEN

#### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

<b>Pacientes</b>	Mayores de 18 años con o sin diabetes.
<b>Intervención</b>	Medición HbA1c
<b>Comparación</b>	Aumento de incidencia /o prevalencia de retinopatía diabética (RD) y/o complicaciones microvasculares
<b>Resultados</b>	Valor de corte de HbA1c asociado con aumento de retinopatía diabética. Sensibilidad/ especificidad. Curva ROC. Distribución de deciles , riesgo de complicaciones microvasculares incidentes o prevalente
<b>Tipo de estudio</b>	Estudios de cohortes y estudios de pruebas diagnósticas

#### 2. Introducción.

El mayor objetivo de diagnosticar una DM2 es prevenir la morbimortalidad prematura. Se conoce que la HbA1c es buen predictor de complicaciones microvasculares. Refleja la media de la glucemia plasmática de las 8-12 semanas previas. Su uso como prueba diagnóstica podría evitar la variabilidad diaria de la glucemia plasmática y la incomodidad de la SOG aunque no debemos olvidar que también puede variar en relación a factores genéticos, anemias, hepatopatía crónica, ferropenia, etc. La HbA1c no es accesible en todas las latitudes ni están totalmente estandarizados sus valores, aunque este aspecto ha avanzado mucho.

En la anterior GPC se enfocó la utilidad de la HbA1c, como diagnóstico, solamente en el caso de pacientes con glucemia basal alterada (110-125 mg/dl), ya que podría evitar la realización de la SOG (sobrecarga oral de glucosa). Se concluyó que la evidencia localizada no permitía recomendarla para tal fin Además, apuntaba el reciente consenso sobre la estandarización del método para calcular esta técnica, difiriendo los valores en función de la técnica utilizada por cada laboratorio.

Por todo ello, no se recomendaba la utilización de HbA1c como prueba diagnóstica en pacientes con GBA. Grado B.

### 3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

#### 3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
<b>SIGN 2010</b>	No se aporta grado de evidencia ni grado de recomendación, aunque no recomienda el uso de la HbA1c como prueba diagnóstica.	WHO 2006	Solo consideran como diagnóstico de DM la glucemia plasmática venosa en ayunas y a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG).
<b>NICE 2009</b>	No trata el tema		

**Resumen GPC Base:** La GPC SIGN comenta que en el momento de publicación de la GPC, la técnica para la realización de la prueba no se encuentra estandarizada y no está disponible en varios países. Existen varios factores que pueden alterar sus resultados (anemia, anomalías en la síntesis de hemoglobina, embarazo e insuficiencia renal). Aunque desaconseja su utilización deja la puerta abierta en que en el futuro y tras la estandarización de la prueba puedan llegar a desarrollarse nuevos roles de la HbA1c.

#### 3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	<b>X</b>	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	<b>X</b>	

**Conclusión:** La GPC a actualizar no abordó este tema de la misma manera. SIGN no recomienda el uso de HbA1c como método diagnóstica de DM2 y NICE no aborda el tema Existe una revisión sistemática de expertos de la WHO con búsqueda activa de estudios hasta septiembre de 2010.con intención de actualizarla en 2016.Nosotros hemos realizado búsqueda activa desde 2010-2013.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
<b>Elaboración de novo</b>	<b>X</b>

**3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.**

<b>Criterios selección estudios</b>	Estudios de cohortes y estudios de pruebas diagnósticas
<b>Período de búsqueda</b>	2010-Abril 2013
<b>Bibliografía de expertos</b>	No
<b>Bases de datos y estrategia de búsqueda</b>	Ver Anexo I

#### 4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

##### 4.1. Tabla resumen de los nuevos ECAs publicados desde el 2008.

Referencia	Estudio	Población	Intervención/Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios
WHO 2011(1)	RS de P. diagnósticas  Buena calidad  Búsqueda extensa hasta Septiembre 2010  Incluye un estudio, (Colagiuri, 2011) que a su vez incluye algunos de los otros estudios considerados en la síntesis de la evidencia	Población >18 años con o sin DM2. Diagnóstico de DM2 por criterios 2006  7 estudios	Distintos valores de corte de HbA1c, Glucemia plasmática y SOG y sus valores de S, E, Curvas ROC respecto a la prevalencia (7 estudios)/incidencia (Massins, Van Lieden) de RD y/o otra complicación microvascular (Tapp 2006)	<u>Incidencia RD</u> (Massins)  Corte HbA1c $\geq$ 6% : S16 E97  <u>Prevalencia RD</u>  Corte HbA1c oscila entre $\geq$ 5,7-7,6%  Colagiuri, 2011(RS) aporta 2 valores según metodología utilizada: $\geq$ 6,3% y 6,4-6,8% con S 86 E86 para la primera.  <u>Microalbuminuria</u>  $\geq$ 6,1%	Recomienda valor de corte de HbA1c 6,5% como criterio diagnóstico de DM2, que es el estimador común propuesto por el estudio de Colagiuri.	Los autores utilizan sólo parcialmente la metodología GRADE para evaluar la calidad de la evidencia (tabla 4-1) y basan la recomendación en la calidad global de la evidencia pero sobre todo en la APLICABILIDAD del método diagnóstico  La calidad global de la evidencia, está muy bien descrita (Tabla-5 y 6), es media-alta.
Colagiuri (2)  DETECT-2	Estudio que aporta un estimador común de 9 estudios descriptivos transversales de P diagnósticas	44.623 participantes de 5 latitudes con información sobre RD; edad 20-79 años.	Comparan glucemia basal (9 estudios) y HbA1c (6 estudios) con una 1ª clasificación de RDSI/NO y posterior graduación RD por 3 escalas: modificada de Airlie House, Modificada de ETDRS, Fukula.  Regresión logística. Ajustan por centros	<u>Prevalencia:</u>  cualquier retinopatía 6,5%  RD 1,5%; En población con DM2 9,4% y en DM2 recién diagnosticada 1%.	Combinando los tipos de análisis (como variable continua, por vintiquiles y curvas ROC sugieren el valor de 6,5% de Hemoglobina glicosilada para	

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 1.

			<p>Análisis de sensibilidad según variados criterios.</p>	<p>Sugiere relación curvilínea entre glucemia basal ó HbA1c y Retinopatía.</p> <p>Por debajo de 6,4% de HbA1c la RD es casi inexistente(&lt;0,4%)</p> <p><u>Curva ROC:</u></p> <p>Glucemia basal 115-117 mg/L=0,87</p> <p>SOG 0.89 HbA1c 6,4-6,5%= 0,90</p> <p>sin Dif sign entre ellas</p> <p>Resultado similar como variable continua ó por vintiles</p>	<p>diagnóstico de DM2</p>	
<p>Sabanayagam C,2009 (3)</p>	<p>Estudio transversal poblacional</p>	<p>3190adultos 40-80 años elegidos al azar entre la población de Singapur</p>	<p>Valoran RD(clasific ETDRS),ERC, Micro y microalbuminuria y neuropatía</p> <p>Regresión logística Ajuste multivariante por IMC, tabaco, HTA, perfil lipídico,</p>	<p><u>Prevalencias:</u></p> <p>RD 12,9%</p> <p>Micro-macroalbuminuria 37,2%</p> <p>Neuropatía periférica 21,2%</p> <p>Utilizan distintos valores de referencia de glicada para calcular OR ajustados</p>	<p>Propone Valor de corte de HbA1c entre 6,6-7% para diagnóstico de DM2 en relación con RD</p>	<p>Buena calidad. Destaca que la valoración de la retina ha sido ciega con Kappa interobservador de 0,98</p> <p>Los autores declaran no tener conflicto de interés</p>

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 1.

				HbA1c 6,6% S 87 E 77,1 ROC 0,899  HbA1c 7% S82,9 E82,3 ROC 0,904		
Tsugawa Y, 2012 (4)	Cohorte prospectiva Seguimiento 3 años	21.137 japoneses >21a que acuden a examen de salud	Valoran incidencia y prevalencia de RD definida como $\geq$ A2 de la clasificación de Fukuda.  Ajustado por F confusión: edad, sexo, HTA, DM2, perfil lipídico, IMC, alcohol, tabaco, AF DM2	Utilizan como referencia HbA1c 5-5,4  Significación estadística:  <u>Incidencia de RD con HbA1c <math>\geq</math>6,5%</u> OR ajustado 2,35  (1,08-5,11)  <u>Prevalencia de RD con HbA1c <math>\geq</math>7</u> OR ajustado 3,2  (1,71-5,34)	Acepta como válido el valor de corte de HbA1c $\geq$ 6,5%	Buena calidad.
Selvin E, 2011 (5)	Cohorte prospectiva para detección de incidencia de Enfermedad renal crónica (ERC) y estudio transversal para prevalencia de RD	11357 individuos prevención primaria de ECV pertenecientes al estudio ARIC, EEUU  Seguimiento 14 años	Define ERC con Filtrado glomerular estimado <60 ml/min  RD clasificada según ETDRS  Ajuste por: edad, sexo, raza, perfil lipídico, IMC, HTA, AF DM2 Educación, alcohol, tabaco, actividad física, índice cintura-cadera.	Utilizan como referencia  HbA1c >5,7%  Con HbA1c $\geq$ 6,5%  <u>Incidencia de ERC HR ajustado</u>  1,39 (1,04-1,85)  ERT NS  <u>Prevalencia de RD</u> (excluidos los diagnosticados de	Acepta lo propuesto por ADA , es decir, HbA1c $\geq$ 6,5 para diagnóstico de DM2	Buena calidad

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 1.

				DM2) HR ajustado 2,91(1,19-7,1)		
Tsugawa Y, 2012 (6)	Estudio transversal	personas >40 años 1008 de raza negra y 2804 de blanca	RD clasificada según ETDRS  Regresión logística.Ajuste por edad,sexo,HTA,IMC,AF DM2,tto DM2,  Análisis de sensibilidad excluyendo 2 factores estrechamente relacionados con HbA1c:AF DM2 e IMC	Referencia : HbA1c <5,5%  Raza blanca: significativo HbA1c 6,5%  RAR 9,1% (1,6-16,6)  Raza negra:significativa HbA1c 5,5-5,9 RAR 4,5(0,7-8,3%	No aconseja disminuir el umbral de HbA1c para negros porque no se puede explicar si estas diferencias se deben a comportamientos psico-sociales, o desigualdades en acceso a salud o biológicas.	
Xin Z,2012 (7)	Estudio transversal	2551 personas chinas  18-79 años  Prevalencia RD 2,9%  Y RDP 0,08%	RD clasificada según internacional  clinical diabetic retinopathy severity,HTA.Análisis de sensibilidad excluyendo los diabéticos con tto farmacológico y con HbA1c>8,5%  no cambian los resultados.  2 Métodos análisis: Joinpoint regression method7 optimización S y E	Curva ROC  Hba1c 0,864((0,808-0,992)  Glucemia basal 0,869  SOG 0,854  Sin diferencias significativas entre ellas.  OR glicada >6,4% vs niveles bajos = 25,2%(12,8-49,6%	Aconsejan un valor de Glicada $\geq 6,4\%$ como el que tiene S y E óptimas.  Puede valer cualquiera de Iso 3 métodos de diagnóstico:glucemia basal.SOG o Hemoglobimna glicosilada.	

#### 4.2. Resumen de la evidencia.

La Revisión sistemática (RS) de la OMS (1) contiene 11 estudios observacionales de los cuales 9 son de corte transversal y por tanto diseñados para la detección de prevalencia de retinopatía diabética (RD), mientras otros dos son cohortes prospectivas para detección de casos incidentes de RD en el tiempo, que sería el estudio apropiado para la detección del umbral de diagnóstico de la HbA1c. La calidad de los estudios en general es moderada. El peso más importante en esta RS de la WHO<sup>1</sup> es el estudio DETECT-2 de Colagiuri (2) que recoge 9 estudios en 5 países con 47.364 pacientes de 20-79 años con foto retiniana para diagnóstico de RD y su relación con la HbA1c, Glucemia basal plasmática (GBP) y la sobrecarga oral de glucosa (SOG). Combinando varios tipos de análisis (como variable continua, por vinquitos y curvas ROC sugieren el valor de 6,5% de Hemoglobina glicosilada para diagnóstico de DM2 con una sensibilidad de 86% y E de 86%. La RS de la WHO (1) incluye otros estudios transversales que proponen umbrales de HbA1c entre 5,7% y 7,3%. para diagnóstico de RD

Esta misma RS incluye dos estudios prospectivos de incidencia de RD; destaca el estudio DESIR de Massin (8) en población francesa que estudia la asociación de GBP y HbA1c con la RD durante 10 años. El estudio tiene una calidad baja. El umbral por encima del cual la retinopatía aumentó no se pudo determinar debido a la pequeña muestra y la baja incidencia de retinopatía a los 10 años. Una HbA1c del 6,5% tuvo un VPP del 15,9%, VPN del 97%, sensibilidad de 7,9%, una especificidad del 97% y un CP + de 2,6.

Posteriormente un estudio de buena calidad, realizado por Tsugawa (4) et al de RD incidente y prevalente tras 3 años de seguimiento a 19.897 japoneses mayores de 21 años que se sometieron a chequeo de salud, propone un umbral de HbA1c de 6,5%. La prevalencia de RD, según clasificación de Fukuda, fue del 1,2% (245/20.433) mientras la incidencia fue del 0,83% (170/19.897). Utilizando como referencia HbA1c 5-5,4 la incidencia de RD es significativa a partir de HbA1c  $\geq$ 6,5% con OR ajustado 2,35 y la prevalencia a partir de HbA1c  $\geq$ 7 con OR ajustado 3,2.

El estudio de Selvin (5) realizado en población proveniente del estudio ARIC en USA sobre 11.357 participantes sin DM en los se valora de forma prospectiva la relación de la HbA1c con la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) con OR 1,39 (1,04 -1,85) para la HbA1c  $>$ 6,5% en comparación con la  $<$  5,7% y en corte transversal, la prevalencia de RD moderada / grave según clasificación ETDRS, con OR ajustada 2,91 (1,19 -7,11) para HbA1c  $>$  6,5%, El área bajo la curva ROC es mayor para la HbA1c que la GBP para la detección de RD moderada- severa 0,875 versus 0,857 y la relación de riesgo respecto a la ERC es mayor con la HbA1c que con la GBP.

Un estudio de retinopatía prevalente de corte transversal realizado en China por Xin (7) sobre 2.551 personas, presenta un aumento de RD a partir de HbA1c de 6,4%. Si se excluye la gente en tratamiento para la DM el umbral es  $\geq$ 6,8%. No existen diferencias entre la HbA1c, GBP y SOG para detectar RD en base a la curva ROC.

El estudio de Sabanayan (3) es un estudio transversal poblacional de buena calidad. Aunque valora la relación de los niveles de HbA1c con prevalencia de retinopatía, micro. macroalbuminuria y neuropatía, propone valor de corte de HbA1c entre 6,6-7% para diagnóstico de DM2 basado únicamente en su relación con RD

Respecto a posible variabilidad entre razas, en el estudio de Colagiuri (2) no variaban los resultados entre caucásicos y asiáticos, no pudiéndose valorar las diferencias entre blancos y negros. El otro estudio de corte transversal realizado por Tsugawa(6) estudia los posibles umbrales de diagnóstico entre blancos y negros en USA para el diagnóstico de DM2, partiendo de que en la mayoría de estudios a pesar de distintas estratificaciones para el mismo nivel de glucemia las personas negras presentan una HbA1c 0,2-0,4% mayor que los blancos. El estudio se realizó entre 2005-2008 sobre 2840 blancos y 1008 negros mayores de 40 años a los que se realizó retinografía. La retinopatía, graduada de acuerdo con EDTRS aumentaba a partir de 6-6,4% en blancos y en 5,5-5,9% en negros comparada con HbA1c menor de 5,5%, sin embargo no aconseja disminuir el umbral de HbA1c para negros porque no se puede explicar si estas diferencias se deben a comportamientos psico-sociales o a desigualdades en acceso a salud o biológicas.

Como conclusión podemos afirmar que hay consistencia en la literatura en proponer 6,5% como valor de corte más apropiado para el diagnóstico de DM2. Cabe señalar que los distintos métodos para el diagnóstico de DM no dan lugar a estimaciones equivalentes para la diabetes prevalente. Este ha sido una constante problema con los actuales criterios de diagnóstico, por lo que el uso único de glucosa plasmática en ayunas o una SOG para diagnosticar la diabetes dan diferente prevalencia de la diabetes siendo menos prevalente con la HbA1c, aunque es una prueba con mejor relación respecto a la detección de RD y de ERC. El umbral de diagnóstico adecuado parece ser de 6,5%, aunque valores menores de éste no descartarían DM según los otros métodos diagnósticos GBP y SOG.



## 5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

**Pregunta Nº 14: ¿Cuál es la validez de la HbA1c como criterio diagnóstico de la diabetes y con qué punto de corte?**

*Población: Pacientes sin DM o recién diagnosticados de DM*  
*Intervención: HbA1c*  
*Comparación: incidencia/prevalencia RD*  
*Perspectiva: Sistema sanitario*

	Crterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional						
<b>CALIDAD</b>	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	<table border="1"> <tr> <td><i>Desenlaces:</i></td> <td><i>C1</i></td> </tr> <tr> <td>1. Incidencia RD</td> <td>Baja</td> </tr> <tr> <td>2. Prevalencia RD</td> <td>Baja</td> </tr> </table>	<i>Desenlaces:</i>	<i>C1</i>	1. Incidencia RD	Baja	2. Prevalencia RD	Baja		Los estudios de cohortes se consideran por principio evidencias de baja calidad pero constituyen la mejor manera de responder a esta pregunta y los estudios encontrados son, además, de calidad moderada alta, dentro de este tipo de estudios.
<i>Desenlaces:</i>	<i>C1</i>										
1. Incidencia RD	Baja										
2. Prevalencia RD	Baja										
<b>BENEFICIOS Y RIESGOS</b>	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	B>R Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes	<table border="1"> <tr> <td><i>Desenlaces:</i></td> <td><i>C1</i></td> </tr> <tr> <td>1. Incidencia RD</td> <td>B&gt;R</td> </tr> <tr> <td>2. Prevalencia RD</td> <td>B&gt;R</td> </tr> </table>	<i>Desenlaces:</i>	<i>C1</i>	1. Incidencia RD	B>R	2. Prevalencia RD	B>R		
<i>Desenlaces:</i>	<i>C1</i>										
1. Incidencia RD	B>R										
2. Prevalencia RD	B>R										

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 1.

<p><b>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</b></p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>De acuerdo</p> <p>De acuerdo</p>		<p>La HbA1c tiene el inconveniente de que su determinación no es fiable en caso de anemias o hemoglobinopatías, embarazo, renal crónica o hepática y alcoholismo.</p>
<p><b>RECURSOS</b></p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son bajos en relación a los beneficios</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>Incierto</p> <p>Incierto</p>		<p>La determinación de la HbA1c tiene la ventaja de no tener que realizarse en ayunas y puede realizarse en cualquier momento y además solo requiere 1 pinchazo. Intuimos que este será la preferencia de los pacientes.</p>

Balance de las consecuencias:

Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.

Recomendación:

**Se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda la realización de la HbA1c para el diagnóstico de la DM y con un punto de corte de 6,5% en nuestro medio.

**Razonamiento/Justificación de la recomendación:** La determinación de HbA1c es al menos similar en la detección de RD prevalente que las técnicas de GBP y SOG. En varios de los estudios su sensibilidad y especificidad y la curva ROC es superior para la detección de RD moderada-severa prevalente que las pruebas de GPC y SOG. También ha demostrado su relación con la enfermedad renal crónica (ERC), sin encontrarse esta relación lineal con la GBP. Tiene la ventaja de poder realizarse en cualquier momento sin preparación alguna, y nos da la media de glucemia de las 8-12 semanas previas, aportando las ventajas frente a otras que presentan variabilidad en los valores dentro del mismo día y la preparación minuciosa para su realización (ayunas o ingestas mínimas en días previos de Hidratos de carbono en la SOG). Presenta los inconvenientes de no ser fiable en estados de anemia o hemoglobinopatías, embarazo o insuficiencia renal o hepática crónica y alcoholismo.

**Consideraciones para la implementación:**

- La HbA1c no sustituye a las otras técnicas para el diagnóstico de DM2 actualmente vigentes: la diabetes puede ser diagnosticada por signos y síntomas, utilizando la GBP o la SOG. La prevalencia de DM en los estudios publicados es sensiblemente inferior con HbA1c que con GBP y SOG.
- La variabilidad interlaboratorios y la homogeneidad en las técnicas para su detección no son ya un problema en nuestro medio y son cada vez más asequibles y baratas, cosa que no sucede en países en vías de desarrollo.
- Se requieren dos determinaciones de HbA1c  $\geq 6,5$  % para el diagnóstico. No es necesario estar en ayunas.
- Una determinación mayor que el umbral diagnóstico con una prueba (por ejemplo, con la glucemia basal plasmática) puede ser refrendada con otra prueba diferente por encima del umbral diagnóstico (por ejemplo, con HbA1c), siempre en días diferentes, aunque se prefiere confirmar el diagnóstico con la misma prueba.

**Factibilidad:** No existe problema para su realización, siempre que la técnica esté estandarizada y con los valores de referencia a nivel internacional..

## Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 1.

### Evaluación y prioridades de investigación:

Se requiere una mayor validación de la prueba en diferentes grupos étnicos.

### Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	"Hemoglobin A, Glycosylated"[Mesh] AND "Diabetic Retinopathy"[Mesh], combinado con texto libre	2009- abril 2013
Embase (Ovid)	Idéntica	
Cochrane (Willey)	Adaptada	

### Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
WHO 2011	No
Tsugawa 2012	No
Colaguiuri 2011	Si
Massin 2011	No
Selvin 2011	No
Xin 2012	No
Tsugawa 2012	No
Sabanayagam 2009	No

### Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

### Anexo IV. Costes.

No aplicable.

### Anexo V. Bibliografía.

1. World Health Organization (WHO) 2011. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111 [Internet]. 2011. Available from: [www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/)
2. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):145-50. PubMed PMID: 20978099. Pubmed Central PMCID: PMC3005450. eng.
3. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009 Jul;52(7):1279-89. PubMed PMID: 19387611. eng.
4. Tsugawa Y, Takahashi O, Meigs JB, Davis RB, Imamura F, Fukui T, et al. New diabetes diagnostic threshold of hemoglobin A(1c) and the 3-year incidence of retinopathy. *Diabetes*. 2012 Dec;61(12):3280-4. PubMed PMID: 22891221. Pubmed Central PMCID: PMC3501847. eng.
5. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):298-305. PubMed PMID: 20978092. Pubmed Central PMCID: PMC3012185. eng.
6. Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, Taylor WC, Wee CC. Should the hemoglobin A(1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):153-9. PubMed PMID: 22868832. Pubmed Central PMCID: 3655723. Epub 2012/08/08. eng.
7. Xin Z, Yuan MX, Li HX, Hua L, Feng JP, Shi J, et al. Evaluation for fasting and 2-hour glucose and HbA1c for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in a Chinese population. *PLoS One*. 2012;7(7):e40610. PubMed PMID: 22808204. Pubmed Central PMCID: PMC3395674. eng.
8. Massin P, Lange C, Tichet J, Vol S, Erginay A, Cailleau M, et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study. *Arch Ophthalmol*. 2011 Feb;129(2):188-95. PubMed PMID: 21320965. Pubmed Central PMCID: PMC3317887. eng.