



Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada

Irene Pérez Páez,* Federico L Rodríguez Weber,** Enrique J Díaz Greene,*** Ricardo Cabrera Jardines****

RESUMEN

La diabetes mellitus es un padecimiento que ha tenido grandes repercusiones en la salud pública; en la actualidad es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la República Mexicana. A lo largo de los años, diferentes estudios han mostrado la asociación entre el descontrol glucémico y las complicaciones crónicas (microvasculares o macrovasculares, o ambas). La determinación de la glucosilación no enzimática de las proteínas sanguíneas establecida mediante las concentraciones de hemoglobina glucosilada ha demostrado ser un parámetro objetivo del control glucémico a través de un tiempo determinado. Existe un consenso internacional acerca de la medición y la interpretación de la hemoglobina glucosilada y sus resultados pueden variar en función de ciertas condiciones clínicas de los pacientes. No hay un valor único de hemoglobina glucosilada que sea aplicable a toda la población de diabéticos, por lo que la meta será llevar a los pacientes a concentraciones de glucosa lo más cercanas a la normalidad. Esto se reflejará en concentraciones de hemoglobina glucosilada y, lo más importante, en complicaciones crónicas asociadas a diabetes mellitus.

Palabras clave: diabetes mellitus, hemoglobina glucosilada, complicaciones crónicas.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease with repercussion at great extent on public health, being currently the main cause of morbidity and mortality in our country. Through the years various trials have proved the association between glycemic control and chronic complications (micro and macrovascular). Therefore measurement of non-enzymatic glycosilation of blood proteins by determination of glycated hemoglobin is an objective parameter of glycemic control for a definite time. There is an international consensus on measurement and interpretation of glycated hemoglobin, and its results can vary according to certain clinical conditions of the patients. No unique value of glycated hemoglobin can be applied to an entire population of diabetics, therefore our target must be to achieve glucose levels as closest to normal, which will reflect on glycated hemoglobin levels and, most important, on its repercussions on chronic complications related to diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus, glycated hemoglobin, chronic complications.

La diabetes mellitus se ha convertido en un grave problema de salud pública, favorecido por el inminente envejecimiento de la población, el incremento sustancial en la prevalencia de la obesidad y disminución de la actividad física.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que el número de personas con diabetes mellitus tipo 2 en el

mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030.² En México se calcula que cerca de 8% de la población de entre 20 y 69 años padece diabetes mellitus tipo 2 y de estos cerca de 30% ignora que la padece. También se calcula hay más de cuatro millones de pacientes diagnosticados y en cerca de un millón aún no se ha establecido el diagnóstico, por lo que varios autores

* Residente Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina, La Salle. Hospital Ángeles del Pedregal.

** Jefe de la División de Enseñanza Médica. Profesor adjunto del curso de especialidad de Medicina Interna.

*** Jefe del Curso de especialidad de Medicina Interna.

**** Departamento Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correo electrónico: irenonse@yahoo.com.mx

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Pérez PI, Rodríguez WFL, Díaz GEJ, Cabrera JR. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. Med Int Mex 2009;25(3):202-9.

Correspondencia: Dra. Irene Pérez Páez. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 1700, México, DF.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

tratan de describir esto como la punta de un gran iceberg.³ Esto ha tenido repercusiones en los últimos años porque se observó un incremento sostenido de la mortalidad por diabetes mellitus durante las últimas décadas, de tal forma que a partir del año 2000 la diabetes se convirtió en la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres, además de que los costos asociados al tratamiento y sus complicaciones representan una gran carga para los servicios de salud y para los pacientes.⁴

La evidencia acumulada durante la última década ha mostrado que los pacientes con diabetes mellitus tienen concentraciones elevadas de glucohemoglobinas, circunstancia que condiciona el envejecimiento prematuro dependiente del aumento en la glucosilación de proteínas y del riesgo de aterosclerosis por alteraciones en el metabolismo de las proteínas relacionado con el grado de control de la glucemia y de los lípidos.⁵

Datos provenientes del estudio del control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT) muestran que el tratamiento intensivo retrasa la presentación y progresión de las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus tipo 1. Estos hallazgos se reprodujeron en el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de tal forma que de estos estudios y varios más se deriva el hecho de que la hemoglobina glucosilada se utilice para vigilar el control de la glucemia. En el manejo actual de los pacientes diabéticos, además de vigilar las cifras de glucosa en ayuno, resulta indispensable vigilar y controlar la glucosilación de las proteínas.^{6,7}

BREVE HISTORIA DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Pasaron varios años antes de que surgieran los grandes estudios clínicos que trataban de demostrar la utilidad de la hemoglobina glucosilada como un verdadero marcador de control glucémico. En 1962 Huisman y col, reportaron un incremento en una de las fracciones menores de la hemoglobina en cuatro pacientes con diabetes mellitus, que atribuyeron en forma inicial a la ingestión del hipoglucemiante oral tolbutamida, pero los intentos para reproducir *in vitro* este fenómeno no fueron exitosos.⁸

Samuel Rahbar, durante un estudio para detectar hemoglobinas anormales que incluía cerca de 1,200 pacientes de la Universidad de Cambridge, se percató que dos pacientes con antecedente de diabetes mellitus mostraban

un movimiento anormal en una de las fracciones de la hemoglobina. Esto los impulsó a estudiar, en el año 1968, a 47 personas con antecedente de diabetes mellitus con mal control glucémico. En todos describieron una banda anormal que llamaron “componente diabético” de la hemoglobina.⁹ Posteriormente se demostró que el “componente diabético” tenía características cromatográficas muy similares a la hemoglobina glucosilada (HbA1c), el cual es un componente menor de la hemoglobina descrita en forma inicial por Schnek y Schroeder en 1961.¹⁰ Estudios posteriores establecieron que el incremento de hemoglobina en los pacientes diabéticos era idéntica a la HbA1c.¹¹

CÓMO SE FORMA LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

La hemoglobina de los seres humanos está compuesta por tres variedades de hemoglobina llamadas: hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F. La hemoglobina A es la más abundante porque sola representa, aproximadamente, 97%. Dentro de esta misma fracción hay varios grupos, también conocidos como fracciones menores (HbA1a, HbA1b y HbA1c), las cuales se diferencian entre sí de acuerdo con la velocidad de movimiento durante el proceso de electroforesis.¹²

La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos; se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina, de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa: a mayor glucemia, mayor glucosilación de la hemoglobina.¹³

Existe una relación directa entre la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glucosilación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no enzimático, que ocurre durante los 120 días de vida media del eritrocito; esto explica que se piense que la HbA1c representa un promedio de la glucemia en las últimas 6 a 8 semanas. Los resultados descritos por Fitzgibbon en 1976 mostraron que las concentraciones de HbA1c se incrementan conforme el eritrocito envejece. En los pacientes diabéticos el incremento es significativamente mayor, en comparación con pacientes sanos.^{13,14} Sin embargo, hay ciertas advertencias que debemos de tomar en cuenta al momento de interpretar los resultados. La HbA1c no representa las concentraciones de glucosa durante los

120 días que tarda el proceso de glucosilación. Mas aún, todo parece indicar que los cambios recientes en la glucemia del paciente se encuentran sobrerrepresentados en la hemoglobina glucosilada porque los modelos teóricos y los estudios clínicos sugieren que un paciente tendrá 50% de su HbA1c formada en el mes previo a la toma de muestra; 25% en el mes previo a esto y 25% restante en los meses dos y cuatro.¹⁵

ESTANDARIZACIÓN DE CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Se han presentado grandes mejorías en los sistemas de medición de la hemoglobina glucosilada desde que ésta se introdujo en los laboratorios clínicos, alrededor del año 1977. En aquel entonces el método utilizado mostraba una pobre precisión y no existían calibradores o materiales adecuados para realizar un buen control de calidad, por lo que pronto se hizo aparente la diferencia significativa en los resultados producidos por diferentes laboratorios. Era evidente que la disparidad en los resultados se debía a la gran gama de métodos utilizados; comparar los resultados entre los distintos laboratorios era imposible.¹⁶ Peterson y col, fueron los primeros en intentar estandarizar las concentraciones de HbA1c; sin embargo, posterior a la publicación del estudio DCCT en 1993 uno de los objetivos principales de varios científicos fue realizar una estandarización internacional.¹⁷

La correlación entre las concentraciones de hemoglobina glucosilada y las complicaciones crónicas demostrados en el DCCT y, posteriormente en el UKPDS, mostró la necesidad de medir la HbA1c, porque sus resultados se correlacionaban con el riesgo de complicaciones crónicas; sin embargo, en 1993, al final del DCCT, los métodos disponibles para medir HbA1c no estaban estandarizados entre los diferentes laboratorios, resultando difícil para el clínico y los pacientes extrapolar los resultados a las metas señaladas en el DCCT.¹⁸

La falta de estandarización derivó en que varios países realizaran su propio programa de estandarización. En Estados Unidos se llevó a cabo el Programa Nacional de Estandarización de Glucohemoglobina (NGSP), que se formó en julio de 1996 para implantar un plan desarrollado por la Asociación de Química Clínica, a través de un subcomité formado para la estandarización de hemoglobina glucosilada. El plan fue establecer un

sistema de referencia en los laboratorios que permitiera apoyarse uno con otro en una red que pudiera utilizarse para calibrar y estandarizar métodos comerciales de HbA1c y sistemas analíticos.¹⁶

El sistema BioRex 70 HPLC, establecido en el laboratorio central del DCCT, se eligió como el método patrón de referencia en el NGSP.¹⁸

En 1998, en Suecia, se llevó a cabo la estandarización a través de un sistema de cromatografía de intercambio iónico muy específica (Mono S) para realizar la calibración.¹⁷

En 1995 la Sociedad de Diabetes de Japón (SDJ), en colaboración con la Sociedad Japonesa de Química Clínica (JSCC), desarrolló un esquema de estandarización nacional a través de dos calibradores, que aproximadamente utilizaban 1,800 laboratorios en Japón.¹⁹

Una característica que compartían los programas nacionales es que no existía un sistema de referencia de materiales y de procedimientos de medición que fueran universalmente reconocidos y que pudieran comparar los resultados de HbA1c a nivel global. Para tratar estos conflictos y para tener disponible un sistema de estandarización en las mediciones de hemoglobina glucosilada, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) estableció un grupo de trabajo para preparar un sistema de referencia internacional. Desarrolló un método que mide específicamente la concentración de una sola especie molecular de HbA1c. Como resultado de este incremento en la especificidad los resultados obtenidos fueron diferentes en comparación con los sistemas utilizados hasta ese momento. Los resultados proporcionados por el IFCC eran de 1.5 y 2%, más bajos que los resultados del NGSP los cuales, a su vez, estaban relacionados con el DCCT. Esto generó un debate acerca de cómo debían interpretarse estos resultados. Posteriormente, cuando se compararon varias muestras a la vez, se mostró que los resultados entre los sistemas nacionales con el IFCC eran lineales. A través de grandes estudios comparativos entre los métodos se obtuvo una relación, conocida como la ecuación maestra que permitía transformar los resultados de un método en otro.^{16,20}

En la progresión de la discusión relacionada con los nuevos sistemas de referencia para estandarizar los resultados de hemoglobina glucosilada en mayo de 2007, a través de un consenso, se establecieron los siguientes parámetros aprobados por la American Diabetes Association (ADA), Asociación Europea para Estudio de Diabetes (EASD),

Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC):

Los resultados de la hemoglobina glucosilada deben estandarizarse en todo el mundo, utilizando para ello el nuevo método de referencia (IFCC).

El método de la Federación Internacional de Química Clínica es el único válido para llevar a cabo la estandarización.

Los resultados de la hemoglobina glucosilada deben comunicarse y expresarse utilizando las unidades IFCC (mmol/mol) junto con las que se utilizan en la actualidad (unidades NGSP, en %).

Los resultados del estudio ADAG permitirán expresar, también, los resultados en forma de valor medio de la glucosa derivado de la hemoglobina glucosilada (en mmol/mol).^{16, 20} (Cuadro 1)

Cuadro 1. Correlación HbA1C y niveles séricos de glucosa

HbA1c%	Mg/dL	Mmol/l
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

HbA1C es hemoglobina glicosilada

Tomado de: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. Diabetes Care. 2008;31 Suppl 1:S112-54

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y SU RELACIÓN CON COMPLICACIONES CRÓNICAS

A lo largo de los años, diferentes estudios han mostrado la asociación entre el descontrol glucémico y las complicaciones crónicas (microvasculares o macrovasculares, o ambas).

El estudio Kumamoto, realizado en 110 japoneses, mostró que a base de un control intensivo de la glucemia de los pacientes (HbA1c = 7.1%), en comparación con el tratamiento convencional (HbA1c = 9.4%), se observó reducción y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes.²¹

Otro trabajo publicado es el Estudio Probabilístico de Veteranos, efectuado en 153 hombres: un grupo con tratamiento convencional y otro con tratamiento intensivo, que a pesar de que se redujeron 2% las cifras de hemoglobina

glucosilada en el grupo de tratamiento intensivo, no hubo diferencia significativa en los episodios cardiovasculares durante el seguimiento de ambos grupos.²²

Sin embargo, los dos grandes estudios que mencionaron la utilidad clínica de la HbA1C y su asociación con complicaciones microvasculares son el del control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT) y el de diabetes del Reino Unido (UKPDS).

El estudio DCCT examinó si a través de un tratamiento intensivo era posible disminuir la frecuencia y gravedad de las complicaciones crónicas. Para esto, se reclutaron 1,441 pacientes con diabetes tipo 1, la mitad de ellos se asignó a tratamiento intensivo y la otra mitad a tratamiento convencional. El estudio mostró, luego de 6.5 años de seguimiento, que en el grupo de tratamiento intensivo el riesgo de retinopatía se redujo 76%, de proteinuria 54% y de neuropatía 60%.⁶ Los análisis subsecuentes mostraron que el principal determinante de riesgo de complicaciones en cada grupo de tratamiento eran las concentraciones de glucosa a lo largo del tiempo, representado por los niveles de HbA1c; se observó un incremento exponencial entre las complicaciones y las concentraciones de hemoglobina glucosilada.²³ Esto correspondía a cualquier valor anormal de HbA1c y no para valores de 8% como se creía. Además, se demostró que no existía un valor de hemoglobina glucosilada umbral por debajo del cual no hubiera riesgo de progresión de estas complicaciones.²⁴

En el DCCT la frecuencia de eventos cardiovasculares fue baja; sin embargo, a pesar de ello hubo mayor número de eventos en el grupo convencional comparado con el tratamiento intensivo, aunque no se pudo mostrar que tuviera significación estadística y se adjudicó a la baja edad de los pacientes reclutados.²⁵ Sin embargo, estudios epidemiológicos subsecuentes mostraron que durante el seguimiento de 17 años en estos pacientes hubo 46 eventos cardiovasculares, en 31 pacientes que habían recibido el tratamiento intensivo comparado con 98 eventos en 52 pacientes del tratamiento convencional. Esto se tradujo en reducción de cualquier riesgo cardiovascular en 42% ($p=0.02$) y la reducción de HbA1c se asoció, significativamente, con la disminución de esos eventos en el grupo de tratamiento intensivo.²⁶ Estudios posteriores han mostrado que más que la HbA1c es el valor promedio de glucosa el mejor indicador para predecir complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes.²⁷

El estudio DCCT sólo condujo pacientes con diabetes tipo 1, y existía la duda acerca de si los resultados podrían extrapolarse a pacientes con diabetes tipo 2 los cuales, además, constituían 90% de la población diabética. De tal forma que los resultados del estudio prospectivo del Reino Unido (UKPDS) surgieron para resolver esta duda.⁷ El estudio involucró 5,102 pacientes durante un periodo de seguimiento de 10 años. A partir de los resultados se demostró que se podía reducir el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía con menores cifras de glucosa cuando se establece una terapia intensiva y se reduce la hemoglobina glucosilada a una media de 7% en comparación con la terapia convencional que la redujo a 7.9%. Las complicaciones microvasculares se lograron reducir 25%. Así mismo, se estableció que con cada punto porcentual en la reducción de la HbA1c se logra disminuir 35% el riesgo de estas complicaciones y este riesgo puede bajarse en forma significativa aun en presencia de hiperglucemia, pero con concentraciones de de HbA1c inferiores a 8%. No se logró detectar un nivel de glucosa que estuviera por encima del valor normal (HbA1c >6.2%) que se relacionara con las complicaciones microvasculares. En este estudio se observó una reducción de 16%, pero sin significación estadística en el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita.⁷

El estudio mostró, además, que la reducción de la presión arterial a una media de 144/82 mmHg disminuía el riesgo de eventos cerebrovasculares, muertes relacionadas con la diabetes, la insuficiencia cardiaca, las complicaciones microvasculares y la pérdida de la vista.²⁸

El estudio ACCORD (Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular) incluyó 10,251 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, y como principales factores de riesgo: hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad. Ambos grupos tenían valores promedio de hemoglobina glucosilada en 8% y se asignaron al azar a recibir tratamiento intensivo con el objetivo de reducir el nivel de HbA1c por debajo de 6%, contra un tratamiento convencional para mantener la HbA1c entre 7 y 7.9%. Se concluyó, luego de 3.5 años de seguimiento, que utilizar un tratamiento intensivo para lograr niveles de HbA1c más bajos aumenta la mortalidad y no reduce los eventos cardiovasculares mayores, lo que llevó a terminar el estudio en este grupo de pacientes 18 meses antes de lo previsto.²⁹

El estudio ADVANCE (Estudio de Acción en Diabetes y Enfermedad Vascul ar) incluyó a cerca de 11,140 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, asignados al azar a recibir un control de glucemia intensivo con glicazida modificada de liberación prolongada, aunado a otro fármaco para lograr valores de HbA1c de 6.5% o inferior a éste, *versus* un control estándar (HbA1c 7%). Después de cinco años de seguimiento la concentración de HbA1c fue inferior en el grupo de control intensivo con valores de 6.5% *vs* el tratamiento estándar con 7.3%. El control intensivo de las concentraciones de hemoglobina glucosilada logró reducir 10% los resultados combinados de eventos microvasculares y macrovasculares, sobre todo el riesgo de nefropatía en 21%. Sin embargo, el tipo de control al que se sometieron los pacientes no influyó en los eventos macrovasculares.³⁰

En diversos estudios se ha mostrado que la HbA1C es uno de los determinantes más importantes para complicaciones crónicas; sin embargo, se ha observado que la variabilidad de las concentraciones de glucosa puede ser un factor independiente para la presencia o progresión de dichas complicaciones, mediado a través de estrés oxidativo y en la producción de radicales libres; esto podía no verse reflejado en su totalidad con los niveles de HbA1c.^{31,32}

Kilpatrick y sus colaboradores realizaron un análisis con datos del estudio DCCT; sus resultados mostraron que la variabilidad en las concentraciones de glucosa sérica no era un factor adicional para la aparición de complicaciones microvasculares mas allá que lo predicho por el promedio de glucosa sérica. Las concentraciones de glucosa pre y postprandiales eran igualmente predictivas de complicaciones de pequeño vaso en pacientes con diabetes tipo 1.^{33,34}

En el estudio realizado por Lachin y colaboradores, nuevamente a través de datos proporcionados por el estudio DCCT, se concluye que la hemoglobina glucosilada explica virtualmente todas las diferencias para desarrollar complicaciones relacionadas con diabetes entre el grupo intensivo y el convencional. Mientras que otros factores, como la variabilidad de glucosa, pueden contribuir al riesgo de complicaciones. Sin embargo, esto sólo se refleja en una pequeña proporción en ambos grupos de tratamiento a través del tiempo.³⁵

En contraste con la variabilidad de glucosa, algunos estudios han sugerido que la variabilidad en las concentraciones de

HbA1c es la que podría contribuir al incremento de las complicaciones micro y macrovasculares, indicando tal vez que las fluctuaciones de glucosa sérica a largo plazo son las que tienen mayor influencia en el desarrollo de complicaciones.^{36,37}

CONDICIONES QUE MODIFICAN EL RESULTADO DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Se ha descrito que existen diferentes factores que pueden llegar a modificar las concentraciones de HbA1c, como las hemoglobinas anormales y las alteraciones derivadas de fármacos y ciertos padecimientos.

Las variaciones genéticas y las formas derivadas de modificaciones químicas pueden afectar los valores de HbA1c. La hemoglobina normal de los adultos (HbA) se glucosila a la forma HbA1c, pero cuando existen formas anormales éstas pueden formar otros productos glucosilados, como HbS1c y otras más en lugar de HbA1c. Además, existen estudios que sugieren que las hemoglobinas anormales se glucosilan a diferente velocidad que la HbA, lo cual podría alterar también los resultados.^{38,39}

La Hb-carbamilada suele aparecer en pacientes con insuficiencia renal y su concentración es proporcional a la concentración de urea y es indistinguible de la HbA1c por algunos métodos; esto puede incrementar falsamente las concentraciones de HbA1c. Pero a pesar de la posible interferencia con la Hb-carbamilada los resultados de la HbA1c son válidos para los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica utilizando el método adecuado.⁴⁰

Así mismo, las altas concentraciones de Hb-acetilada descritas en pacientes que ingieren ácido acetil salicílico en dosis mayor a 4 g/día y en algunos sujetos alcohólicos pueden presentar incrementos falsos de concentraciones de HbA1c.⁴¹

Cualquier condición clínica que acorte la supervivencia de los eritrocitos o disminuya su vida media puede dar resultados falsos de HbA1c. La anemia por deficiencia de hierro puede llevar a incrementos en HbA1c por arriba de 2%, lo cual puede ser reversible al ser tratado con hierro.⁴² En cambio, la anemia hemolítica tiene el efecto opuesto al de la deficiencia de hierro al reducir las concentraciones de HbA1c.⁴³

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA

La Asociación Americana de Diabetes establece como criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 cuando se obtiene:

- a) Glucosa plasmática en ayuno igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/L).
- b) Síntomas de hiperglucemia más una glucemia casual mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
- c) Glucosa plasmática a las dos horas mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

La OMS recomienda que la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) se mantenga como prueba diagnóstica, debido a que posee mayor sensibilidad y especificidad que la glucosa sérica en ayuno; sin embargo, el inconveniente de esta prueba es que representa mayor costo y es poco reproducible, por lo que la glucosa sérica en ayuno sigue siendo el método diagnóstico preferido.^{44,45}

Actualmente hay un gran interés en extender el uso de la medición de la hemoglobina glucosilada como método diagnóstico de diabetes mellitus. Sin embargo, si bien los resultados alterados de HbA1c pueden reflejar hiperglucemia, los resultados normales no la excluyen, debido a que como prueba diagnóstica carece de sensibilidad.⁴⁶ Por esto, diferentes estudios se han enfocado a usar la prueba de HbA1c junto con la de glucosa alterada en ayuno para realizar el diagnóstico o como prueba de escrutinio en pacientes con factores de riesgo preexistentes.

Hace poco algunos autores hicieron algunas recomendaciones para considerar la HbA1c como prueba diagnóstica en ciertos pacientes. Algunas de las recomendaciones son:

- a) La prueba de escrutinio deberá establecerse tan pronto se obtenga un resultado que incluya una muestra de glucosa en ayuno >100 mg/dL, prueba de glucosa al azar >130 mg/dL.
- b) La HbA1c >6.5 y menor a 6.9% confirmado por una prueba de glucosa específica (GA o CTOG) deberá establecer el diagnóstico de diabetes.
- c) La HbA1c >7% confirmado por otra HbA1c u otra prueba específica de glucosa plasmática (GA o CTOG) podrá establecer el diagnóstico de diabetes.^{47,48}

Sin embargo, no hay estudios con suficiente significado estadístico que determinen que la HbA1c por sí sola pueda considerarse prueba diagnóstica y, hasta la fecha, la ADA no recomienda usar las concentraciones de HbA1c para el diagnóstico de diabetes mellitus.⁴⁵

METAS DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Existen en la actualidad diferentes guías que tratan de orientar acerca de las concentraciones ideales de HbA1c en pacientes diabéticos, pero sin encontrar un consenso general. Los resultados de los estudios UKPDS y DCCT son los que han dado la mayor evidencia acerca de que si se mantiene un adecuado control glucémico puede disminuirse el riesgo de complicaciones vasculares. Esto lleva a la lógica de que si se obtienen valores normales de HbA1c se obtendrán mejores resultados en complicaciones y en supervivencia. Sin embargo, en algunos estudios se han encontrado resultados discrepantes que tienen como principales complicaciones mayor frecuencia de hipoglucemia y, en algunos casos, incremento de la mortalidad.

Ante estos resultados, varias asociaciones han dado sus recomendaciones acerca de las concentraciones “ideales” de HbA1c de acuerdo con los resultados arrojados en diferentes estudios.

Las guías del Grupo Europeo, basadas en los análisis del estudio DCCT, recomiendan que en los pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 deben obtenerse valores <7.5% para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares.^{49,50}

La ADA, por su parte, recomienda que los valores deberán ser <7%, con base en que el rango no diabético se encuentra entre 4 y 6% y a que un control más estricto con concentraciones de HbA1c en rangos normales o menor a 6% conduce a menor riesgo de complicaciones, pero bajo el costo de un alto riesgo hipoglucemia.⁴⁵

CONCLUSIONES

El estudio de la hemoglobina glucosilada requiere de ser medida e interpretada bajo los estándares internacionales. Hasta el momento se considera a esta prueba útil para el control del paciente diabético y no para su diagnóstico. No hay una cifra exacta de HbA1c que sea aplicable para todo paciente diabético; todo parece indicar que no debe ser un valor absoluto y dependerá más acerca de las características clínicas de cada paciente. Sin embargo, el consenso de las diferentes guías clínicas menciona que el valor meta para obtener un control adecuado del paciente diabético oscila entre < 7 - < 6.5%.

REFERENCIAS

1. Nathan DM. Initial Management of Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *N England J Med* 1976;295:417-20.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
3. Modificación a la Norma Oficial Mexicana (NOM-015-ssa2-1994) para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus en la Atención Primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana (NOM-015-ssa2-1994) para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes.
4. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. *Salud Pública Mex* 2002;44:266-82.
5. Terrés Speziale A. Confiabilidad y aplicabilidad de los nuevos criterios internacionales para el diagnóstico de diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 2002;49(4):212-20.
6. The Diabetic Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-86.
7. UK Prospective Diabetes Study (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.
8. Huisman T, Dozy A. Studies on the heterogeneity of hemoglobin. V. Binding of hemoglobin with oxidized glutathione. *J Lab Clin Med* 1962;60:302-19.
9. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetes. *Clin Chim Acta* 1968;22:296-8.
10. Schnek A, Schroeder W. The relation between the minor components of whole normal human adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch block electrophoresis. *J Am Chem Soc* 1961;83:1472-8.
11. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney H. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838-43.
12. Schroter W. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1980;134:95-8.
13. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976;57:1652-9.
14. Fitzgibbons JF, Koler RD, Jones RT. Red-cell age-related changes of hemoglobins Ala+b and A1c in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1976; 41:820-4.
15. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32(10 Suppl):B64-70.
16. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c Standardisation: History, Science and Politics. *Clin Biochem Rev* 2007;28:163-68.
17. John WG. Haemoglobin A1c reference method. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:1-4.
18. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, et al. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.

19. Shima K, Endo J, Oimomi M, Omori Y, Katayama Y, Kanazawa Y, et al. Interlaboratory differences in GHb measurement in Japan, the fifth report of the GHb standardization committee, the Japan Diabetes Society. *J Japan Diab Soc* 1998; 41:317-23.
20. Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global Harmonization of Hemoglobin A1c. *Clin Chem* 2005;51:681-3.
21. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
22. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181-88.
23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-98.
25. The DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
26. The DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
27. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared to HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:365-71.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
29. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:21i-33i.
30. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease—preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001;44:1118-20.
31. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707-8.
32. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2006;29:352-55.
33. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486-1490
34. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease type 1. *Diabetologia* 2008; 51:365-371
35. Lachin JM, Genuth S, Nathan diabetes mellitus, Zinman B, Rutledge BN, DCCT/EDIC Research Group. Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial-Revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995 – 1001
36. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;31:2198-2202
37. Prince, KT; Costacou, T; Orchard, TJ. Glycemia and cardiovascular risk in type 1 diabetes: reconciling conflicting results. *Diabetes*. 2006;55 1:A1
38. Aleyassine H. Glycosylation of hemoglobin S and hemoglobin C. *Clin Chem* 1980; 26:526-7.
39. Lee ST, Weykamp CW, Lee YW, Kim JW, Ki CS. Effects of 7 hemoglobin variants on the measurement of glycohemoglobin by 14 analytical methods. *Clin Chem* 2007;53:2202-5.
40. Little RR, Tennill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel S, et al. Can glucohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002;48(5):784-786.
41. Weykamp CW, Penders TJ, Siebelder CW, Muskiet FA, van der Slik W. Interference of carbamylated and acetylated hemoglobins in assays glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography, and enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1993;39:138-42.
42. Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A. *Lancet* 1980;2:141
43. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood*. 1982;59:1348-50.
44. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S11-S14
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.
46. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007; 24:333-43.
47. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, McGill J, Baron AD; Early Diabetes Intervention Program (EDIP). HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: The Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001; 24:465-71.
48. 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 - 2453.
49. The European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:253-66.
50. The European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:716-30.