

Diabetes: ¿epidemia o pandemia?

Barba Evia José Roberto*

Palabras clave:

Diabetes, resistencia a la insulina, México.

Key words:

Diabetes, insulin resistance, Mexico.

RESUMEN

En la actualidad, nos encontramos frente a uno de los problemas de salud más graves no sólo para el sistema de salud mexicano, sino para los sistemas de salud del mundo: la diabetes mellitus. A esta enfermedad se le ha dejado evolucionar, a pesar del reconocimiento de los factores de riesgo que se asocian a ella, y de que cada día afecta a más personas, cada vez más jóvenes, con el consecuente aumento de la morbilidad asociada, así como de la pobre calidad de vida de los afectados una vez manifestadas las complicaciones, por un lado, y, por el otro, los altos costos que genera la atención de quienes la padecen. Programas preventivos se han desarrollado sin éxito real, ya que el número de diabéticos «desconocidos» indudablemente es elevado, como consecuencia de que la detección no se realiza de manera adecuada y oportuna, lo que permitiría «evidenciar» de manera temprana a los prediabéticos y diabéticos no identificados, para proporcionarles un tratamiento oportuno y evitar las complicaciones de la enfermedad. Desde mi punto de vista, es importante impulsar la determinación de HbA1c en población abierta para lograr este objetivo, debido a las ventajas que presenta con respecto a las determinaciones de glucemia.

ABSTRACT

Currently, we are facing one of the most serious health problems not only for the Mexican health system, but for the health systems of the world: diabetes mellitus. This disease has been allowed to evolve, this despite the recognition of the risk factors associated with it, and that every day affects more and more young people, with the consequent increase in associated morbidity and mortality, as well as the poor quality of life of those affected once the complications are manifested, on the one hand, and on the other; the high costs generated by the care of those who suffer from it. Preventive programs have been developed without real success, since the number of «unknown» diabetics is undoubtedly high, as a consequence of the fact that the detection is not carried out adequately and in a timely manner, which would allow to «prove» early prediabetics and diabetics not identified, to provide them with timely treatment and avoid the complications of the disease. From my point of view, it is important to promote the determination of HbA1c in the open population to achieve this goal, due to the advantages it presents with respect to blood glucose determinations.

INTRODUCCIÓN

En el perfil de la salud de la población mexicana sobresale la emergencia de la diabetes mellitus (DM) como la enfermedad no transmisible que, sin lugar a duda, rápidamente la está convirtiendo en la epidemia del siglo XXI y en un reto del Sistema de Salud. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (FID), China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México son los países con mayor número de diabéticos en ese orden (figura 1). Se calcula que en nuestro país existen más de cuatro millones de pacientes, de los cuales más de un millón aún no han sido diagnosticados (por cada diabético conocido existe un desconocido), esto se estima con base en que, entre la población adulta mayor de 40 años, en 20% existe intolerancia a la glucosa y

10% son diabéticos, siendo la frecuencia dos veces superior en las zonas metropolitanas con respecto a las zonas rurales (cuadro I).¹⁻¹⁰

¿CÓMO SE DEFINE Y SE CLASIFICA LA DIABETES?

La DM es un padecimiento que se encuentra descrito desde el año 1,500 a.C. en el papiro egipcio de Smith. Se trata de un grupo de enfermedades metabólicas crónicas de alta prevalencia caracterizadas por un estado de hiperglucemia y que está ligada al proceso de envejecimiento de la población, al incremento de la obesidad y a la adopción de nuevos patrones de comportamientos, como los cambios en la dieta y la reducción de la actividad física; tiene un periodo de latencia largo con una fase preclínica que puede pasar desapercibida, por lo que es alta la posibilidad

* Coordinador clínico de turno de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades de Mérida, Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social. Responsable Sanitario del Banco de Sangre del Instituto Médico Panamericano, S.A de C.V.

Correspondencia:
José Roberto Barba
Evia
Calle 37 A Núm. 318
entre 24 y 26,
Fraccionamiento
Monte Albán, 97114,
Mérida Yucatán,
Méjico.
E-mail: dr_barba@
hotmail.com

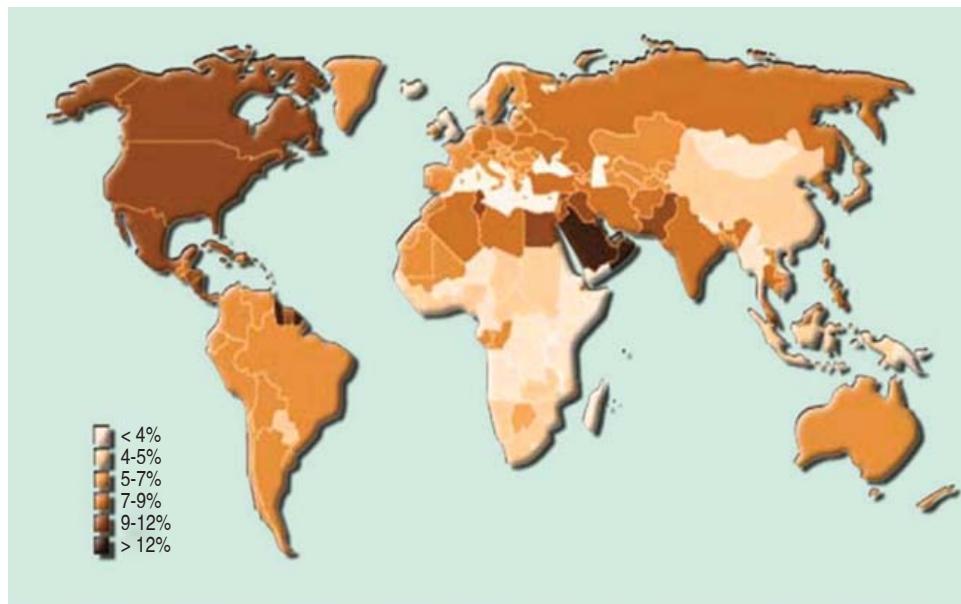
Recibido:
06/11/2018
Aceptado:
17/11/2018

de que los pacientes sean detectados en forma tardía. Esta enfermedad se caracteriza por alteraciones en el manejo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas derivadas de las deficiencias en la secreción, la acción, o ambas, de la insulina. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) clasifica a la diabetes en cuatro grupos, a saber:^{9,11-13}

Cuadro I. Evolución de la diabetes en México.¹⁻¹⁰

| Año | Lugar como causa de muerte |
|------|--|
| 1940 | Se le consideraba una enfermedad poco frecuente, pero a pesar de esto se encontraba dentro de las primeras 20 |
| 1970 | Las consecuencias de la enfermedad se incrementaron, ocupando el decimoquinto lugar |
| 1980 | Se encontraba en el noveno lugar |
| 1990 | Alcanzó el cuarto lugar |
| 2000 | En las últimas dos décadas, se ha demostrado que es ya la primera causa de muerte de las enfermedades crónico-degenerativas (a nivel mundial es la tercera después del cáncer y del infarto agudo de miocardio), esto como consecuencia de que el número de personas con DM ha aumentado |
| 2030 | Se estima que, en nuestro país, existirán 11.9 millones de afectados, lo que representará un incremento del 175% |

- a) **Diabetes tipo 1 (diabetes juvenil o insulinodependiente):** ésta ocurre en 5 a 10% de los casos y es el resultado de la destrucción de las células β del páncreas, la mayoría usualmente debido a origen autoinmune, llevando a una deficiencia absoluta de insulina. Los pacientes pueden ser de cualquier edad, casi siempre delgados y suelen presentar comienzo abrupto de signos y síntomas con insulinopenia antes de los 30 años de edad.
- b) **Diabetes tipo 2 (diabetes del adulto o no insulinodependiente):** ésta se presenta en 90 a 95% de los casos. Resulta de un defecto progresivo de la secreción de insulina (resistencia y deficiencia gradual de la misma). Muchos de los pacientes con este tipo de diabetes suelen ser típicamente diagnosticados después de los 30 años de edad y, cuando se hace el diagnóstico, son obesos y presentan relativamente pocos síntomas clásicos. En la actualidad, existen evidencias que indican que este tipo de diabetes está incrementando su prevalencia en niños y adolescentes con obesidad, así como con el desarrollo de síndrome metabólico. Aunque está influenciada por factores ambientales, también es un trastorno altamente hereditario con variantes genéticas (se han identificado más de 70 *loci* genéticos), lo que contribuye a una disparidad en su prevalencia.
- c) **Diabetes gestacional:** es la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no fue diagnosticada antes de la gestación. Ésta se



constituye como la tercera gran categoría clínica de esta clasificación.

- d) **Tipos específicos de diabetes debido a otras causas:** por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis), diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (como el uso de glucocorticoides en el tratamiento de VIH/sida, o después de un trasplante de órgano), otros síndromes genéticos asociados (anormalidades cromosómicas de los síndromes de Down, Klinefelter, Turner, Wolfram), defectos genéticos en la función de las células β del páncreas, defectos genéticos en la acción de la insulina, endocrinopatías e infecciones.^{10-11,14-22}

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES?

Como se ha mencionado previamente, en su etapa inicial no produce síntomas, pero se trata de una enfermedad discapacitante por los daños micro- y macrovasculares provocados a diferentes niveles del organismo, por lo que, cuando se detecta tardíamente y no se trata en forma adecuada, ocasiona complicaciones de salud graves que pueden llevar a la muerte a través de entidades como:

- a. **Cardiovasculares:** es la principal causa de muerte (50% de los casos) y, por tanto, una de las principales manifestaciones de la diabetes. Hasta 75% de los diabéticos tienen aumento de la presión arterial o toman medicamentos para reducirla. La enfermedad isquémica cardiaca y del cerebro es dos a cuatro veces más frecuente en estos pacientes. La diabetes mellitus es altamente prevalente en pacientes con falla cardiaca, especialmente en aquéllos con falla cardiaca y fracción de eyección preservada, y los pacientes con ambas condiciones tienen mayor riesgo de mortalidad, comparado con pacientes sin diabetes o falla cardiaca.^{17,23-25}
- b. **Renales:** es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica, lo cual ocurre en 10 a 40% de los pacientes. La manifestación más temprana de esta complicación es la presencia de microalbuminuria, la cual progresiva a albuminuria y disminución en la filtración glomerular.^{17,22-24}
- c. **Oculares:** es la primera causa de nuevos casos de ceguera adquirida en adultos de entre 20 a 74 años (retinopatía diabética en 15 al 60% de los pacientes).^{23,24,26}
- d. **Neurológicas:** entre 50 al 70% de los diabéticos pueden presentar manifestaciones clínicas relacionadas con daño del sistema nervioso periférico (neuropatía diabética), por lo que su detección temprana es importante ya que esta complicación es irreversible.^{17,23,24,26}
- e. **Amputaciones no traumáticas de miembros inferiores:** 60% está relacionada con la diabetes, como consecuencia de la tríada neuropatía periférica, necrosis y gangrena.
- f. **Baja testosterona en los hombres (disfunción sexual):** los niveles medios de testosterona son más bajos en los hombres con diabetes en comparación con hombres sin diabetes. Los niveles de testosterona también deben medirse en hombres con diabetes que tienen niveles de testosterona cerca del límite inferior, así como promover la medición de niveles de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante para distinguir entre hipogonadismo primario y secundario. La disfunción también se puede constituir como una manifestación neurológica y circulatoria de la diabetes.
- g. **Enfermedad periodontal:** es de mayor frecuencia y severidad en pacientes con diabetes, ya que hasta un tercio de los pacientes presentan esta entidad, la cual no mejora hasta que se controla metabólicamente la diabetes.
- h. **Inmunosupresión:** estos pacientes son más susceptibles de padecer infecciones bacterianas, virales y/o micóticas.
- i. **Complicaciones del embarazo:** la hiperglucemia de la embarazada, ya sea por diabetes gestacional o por diabetes tipo 1 o 2, se puede relacionar con preeclampsia o eclampsia, así como aumento de infecciones urinarias y de mortalidad materna. En el caso del producto, se relaciona con macrosomía, malformaciones congénitas y aumento de la mortalidad fetal.
- j. **Muerte prematura:** la relevancia directa de esta patología está definida por la magnitud de la población afectada y el incremento en el riesgo de muerte prematura por estar asociada con otros problemas igual de importantes como la obesidad, la hipertensión y las enfermedades cerebrovasculares. Se ha estimado que la esperanza de vida en individuos con diabetes se reduce entre cinco y 10 años (en México la edad promedio de las personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de 10 años).^{1-4,23,27-28}
- k. **Otras comorbilidades relacionadas:**

1. **Cáncer:** la diabetes está asociada con un mayor riesgo de cánceres de hígado, páncreas, endometrio, colon/recto, mama y vejiga. Esta asociación puede ser el resultado de factores de riesgo compartidos entre la diabetes tipo 2 y el cáncer (edad avanzada, obesidad e inactividad física), pero también puede ser debido a factores relacionados, aunque la evidencia de esto es escasa.²⁶
 2. **Enfermedades autoinmunes:** las personas con diabetes tipo 1 están en mayor riesgo de otras enfermedades autoinmunes, incluidas la enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad celíaca, gastritis/hepatitis autoinmune, dermatomiositis y miastenia grave. La diabetes tipo 1 también puede ocurrir con otras enfermedades autoinmunes en el contexto de trastornos genéticos específicos o síndromes poliglandulares autoinmunes.²⁸
 3. **Deterioro cognitivo/demencia:** la diabetes está asociada con un aumento del riesgo y la tasa de deterioro cognitivo y un mayor riesgo de demencia. Un metaanálisis reciente de observación prospectiva mostró que personas con diabetes tienen 73% más de riesgo de presentar demencia, 56% mayor riesgo de demencia/Alzheimer y un aumento de 127% de riesgo de demencia vascular en comparación con personas sin diabetes.²⁸
 4. **Enfermedad del hígado graso:** la diabetes está asociada con el desarrollo de la enfermedad hepática crónica no alcohólica y con carcinoma hepatocelular. Elevaciones de las concentraciones de transaminasas hepáticas están relacionadas con un mayor índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y niveles de triglicéridos y niveles más bajos de colesterol HDL.²⁶
 5. **Pancreatitis:** personas con diabetes tienen aproximadamente dos veces mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, lo que puede perturbar la arquitectura global o fisiología del páncreas, que a menudo resulta en la disfunción tanto exocrina como endocrina.²⁸
 6. **Fracturas:** el riesgo específico de fractura de cadera es significativamente alto en personas con ambos tipos de diabetes en ambos sexos. La diabetes tipo 1 se asocia con la osteoporosis, mientras que en pacientes con diabetes tipo 2 con un mayor riesgo de fractura de cadera, a pesar de tener densidad mineral de hueso más alta que en diabéticos tipo 1.²⁸
 7. **Discapacidad auditiva:** es más común en personas con diabetes tanto en alta como en media/baja frecuencia que en aquéllos no diabéticos, tal vez debido a neuropatía y/o enfermedad vascular.²⁸
8. **Trastornos psicosociales/emocionales:** la prevalencia de los diagnósticos de psicopatología clínicamente significativa es considerablemente más común en personas con diabetes que en aquéllos sin la enfermedad. Los trastornos psicológico más comunes son:
- a. **Síntomas de ansiedad y trastornos diagnos-ticables:** por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno dismórfico corporal, trastorno obsesivo compulsivo, fobias específicas, y trastorno de estrés postraumático son comunes en personas con diabetes. Las preocupaciones incluyen miedos relacionados con estados de hipoglucemia e inyecciones de insulina.²⁸
 - b. **Depresión:** antecedentes de depresión, depresión actual y el uso de medicamentos antidepresivos son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, principalmente si el paciente presenta otros factores de riesgo como obesidad y antecedentes familiares de diabetes tipo 2. Los síntomas depresivos afectan a uno de cada cuatro pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2.²⁸
 - c. **Trastornos del comportamiento alimentario:** se ha relacionado con altas tasas de trastornos psiquiátricos comórbidos.²⁸
 - d. **Problemas mentales graves:** se ha observado un aumento significativo en las tasas de problemas mentales graves, particularmente de esquizofrenia y de otros trastornos del pensamiento en diabéticos tipo 2. En adición, antipsicóticos como la olanzapina requieren mayor monitoreo debido a un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 asociada con este medicamento.²⁸

LA DIABETES COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

El desafío para la sociedad y los sistemas públicos de salud es enorme debido a los costos económicos directos o indirectos que se requieren para la atención durante toda la vida del paciente, así como la pérdida en la calidad de vida directamente de la persona que la padece e indirectamente de la de los familiares. En México, las estimaciones existentes son muy variables con cálculos de costo de atención por pacientes que van de 700 hasta

3,200 dólares anuales, lo que se traduce en 5 a 14% del gasto de salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones, inversión que de acuerdo con la FDI se relaciona directamente con la tasa de mortalidad por esta causa.^{1,3,29}

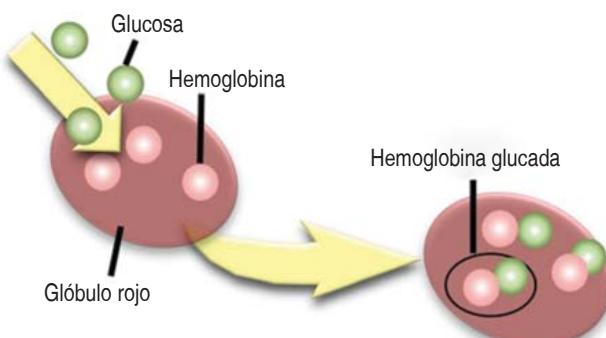
El diagnóstico oportuno basado en evidencias es la piedra angular del manejo efectivo y eficaz de las enfermedades, dentro del cual el laboratorio clínico juega un rol fundamental.⁴

¿QUÉ ES LA GLUCACIÓN DE PROTEÍNAS?

Este fenómeno fue descrito en 1912 por el químico francés Maillard. Se trata de un proceso bioquímico que ocurre en todo el cuerpo de manera pasiva por mecanismos no enzimáticos de forma continua e irreversible, y que depende del nivel de glucemia, lo que conlleva el proceso de envejecimiento celular y tisular. Los daños producidos por la glucación son: aterogénesis, oxidación, inflamación e hipercoagulabilidad, los cuales son en gran medida dependientes de la hiperlipidemia, los niveles de radicales libres y la presencia de diversos reactantes de fase aguda dentro de los que destaca la proteína C reactiva.⁴

¿QUÉ ES Y CÓMO SE FORMA LA HEMOGLOBINA GLUCADA A₁C?

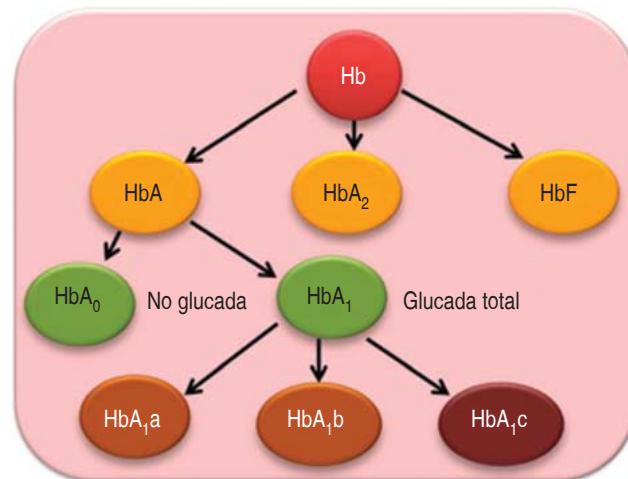
La hemoglobina, el mayor componente del eritrocito es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos y cuya función es permitir la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo. La hemoglobina humana está formada



Tomado de: Campuzano MG, Latorre SG. *La HbA₁c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes*. Medicina & Laboratorio. 2010; 16 (5-6): 211-241.

Figura 2. Esquema de la glucación de la hemoglobina.

por dos dímeros de globina que en el adulto corresponde a la HbA ($\alpha\alpha\beta\beta$), la cual corresponde a más de 97% de la hemoglobina total y se constituye como la principal proteína transportadora de oxígeno en el cuerpo, HbA2 ($\alpha\alpha\delta\delta$) que corresponde al 2.5% y la hemoglobina fetal ($\alpha\alpha\gamma\gamma$) que representa menos de 1%. Los glóbulos rojos viven aproximadamente 120 días, y durante todo este tiempo la hemoglobina sufre un proceso de glucación, el cual consiste en la incorporación de glucosa a su molécula convirtiendo la HbA en HbA₁ (figura 2). De 4 a 8% de la HbA total puede sufrir modificaciones postraduccionales y, dependiendo del tipo de azúcar que se incorpore, la HbA₁ da como resultado una serie de componentes menores bien diferenciados: HbA_{1a}, HbA_{1a2}, HbA_{1b}, HbA_{1c} (figura 3 y cuadro II), siendo esta última el principal



Tomado de: Campuzano MG, Latorre SG. *La HbA₁c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes*. Medicina & Laboratorio. 2010; 16 (5-6): 211-241.

Figura 3. Esquema de los diferentes tipos de hemoglobina.

Cuadro II. Tipos de hemoglobina glucada.^{10,33}

| Producto final | Reacción |
|--------------------|---|
| HbA _{1a1} | Glucación con fructosa 1, bifosfato |
| HbA _{1a2} | Glucación con glucosa 6 fosfato |
| HbA _{1b} | Glucación con manosa |
| HbA _{1c} | Glucación con glucosa |
| LHbA _{1c} | Fracción lábil de la HbA _{1c} (fracción aldimina) |
| SHbA _{1c} | Fracción estable de la HbA _{1c} (fracción cetoamina) |

componente de la HbA₁ (aproximadamente 80%), la cual se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena β de la hemoglobina, por lo que se le conoce como hemoglobina glucada o glucohemoglobina (tradicionalmente mal denominada hemoglobina glicosilada o glucosilada). Los aumentos sostenidos de la glucemia provocan que la glucosilación sea más intensa y mayor sea el porcentaje de la hemoglobina glucada con respecto a la hemoglobina normal, por lo tanto, la cantidad de hemoglobina glucada está directamente relacionada con la concentración promedio de glucosa en sangre.^{10,12,29-33}

En personas sanas alrededor de 4 a 6% del total de la hemoglobina es glucada, mientras que en el caso de personas diabéticas el valor se incrementa en relación al grado de hiperglucemia (*cuadro III*). La cuantificación porcentual de la HbA₁c no refleja un simple promedio de glucosa sanguínea durante los 120 días previos, sino que es un promedio ponderado, lo cual quiere decir que 50% del resultado de la medición refleja la concentración de glucosa en sangre durante el mes previo (último mes), otro 25% está dado por la concentración de glucosa del segundo mes previo a la medición actual, y 25% restante por el tercero y cuarto meses previos. Se ha establecido que cada incremento de 1% en el porcentaje de HbA₁c corresponde a un incremento aproximado de 30 a 35 mg/dL en el promedio de la glucosa en sangre.^{31,34,35}

Cuadro III. Correlación de la glucohemoglobina HbA₁c con la glucemia promedio trimestral.^{4,31,32}

| HbA ₁ c% | GPT (mg/dL) | Mmol/L |
|---------------------|---------------|--------|
| 12.00 | 298 (240-347) | 19.5 |
| 11.00 | 269 (217-314) | 17.5 |
| 10.00 | 240 (193-282) | 15.5 |
| 9.50 | 240 | |
| 9.00 | 210 (170-249) | 13.5 |
| 8.50 | 195 | |
| 8.00 | 180 (147-217) | 11.5 |
| 7.50 | 165 | |
| 7.00 | 150 (123-185) | 9.5 |
| 6.50 | 135 | |
| 6.00 | 120 (100-152) | 7.5 |
| 5.50 | 105 | |
| 5.00 | 90 (76-120) | |
| 4.50 | 75 | |
| 4.00 | 60 | |
| 3.50 | 45 | |

Es importante también considerar que los niveles de HbA₁c pueden variar entre individuos, así como en el mismo individuo, aún en concentraciones similares de glucosa en sangre, esto debido a que existen tres tipos de variabilidad biológica:³³

- **Analítica:** la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y el Programa Nacional de Estandarización de la Glucohemoglobina consideran que el coeficiente de variación interlaboratorio sea ≤ 3-4%. Casi todos los métodos de medición de HbA₁c tienen excelente correlación; sin embargo, los resultados pueden diferir si no están debidamente estandarizados.³³
- **Clinica:** las variaciones intraindividuales de HbA₁c dependen del estado clínico del paciente y, por lo tanto, del control de sus niveles de glucosa en sangre. La ADA establece los siguientes valores de HbA₁c con sus respectivos valores promedio de glucosa:
 - a) Individuos normales: 4-6%;
 - b) Individuos con superexcelente control: < 6% (135 mg/dL);
 - c) En excelente control: 7% (170 mg/dL);
 - d) Buen control: 8% (205 mg/dL);
 - e) Regular 9%: (240 mg/dL);
 - f) Pobre control: 10% (275 mg/dL);
 - g) Muy pobre control: 11% (310 mg/dL);
 - h) Extremadamente pobre control: ≥ 12% (345 mg/dL).

Estos valores corresponden al riesgo en salud que va de muy bajo con valores de HbA₁c < 6%, hasta extremadamente altos ≥ 12%. Es importante considerar que en otras enfermedades como el síndrome urémico y la insuficiencia renal se pueden alterar los valores de HbA₁. Las variaciones interindividuales en estos pacientes son principalmente debidas a la variabilidad biológica.³³

- **Biológica:** se refiere a la falta de constancia de las magnitudes bioquímicas, cuya medición posee interés clínico. Esta variabilidad puede dividirse en:
 - *Fisiológica:* debida a fluctuaciones metabólicas y a otros procesos fisiológicos.
 - *Patológica:* si se relaciona con enfermedades.
 - *Iatrogénica:* si es debida a acciones terapéuticas dentro de las que se incluye la ingesta de medicamentos.

Esta variabilidad es responsable de que un individuo no tenga el mismo valor de una magnitud a lo largo del tiempo (variabilidad biológica intraindividual),

mientras que el responsable de que los valores medios de esa magnitud puedan ser diferentes entre los de una población se denomina variabilidad biológica interindividual. La HbA_{1c} presenta ambas variabilidades tanto en sujetos sanos como en diabéticos, lo que puede estar influenciado por diversos factores como la vida media del eritrocito, de alteraciones externas (infecciones, exposición a agentes tóxicos, etcétera) o internas (anemia hemolítica hereditaria o adquirida) que modifican la vida media del eritrocito. Es importante también considerar la presencia de variantes de Hb con características cromatográficas similares a la HbA_{1c} o que interfieren con el proceso de glucación, lo que puede dar lugar a resultados falsamente incrementados o disminuidos.^{22,33}

BREVE HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA HbA_{1c}

Han pasado varios años desde que surgieron los grandes estudios clínicos que trataban de demostrar la utilidad de la hemoglobina glucada como un verdadero marcador glucémico. A continuación, se resume la historia de esta molécula:

1955: Kunkel y Wallenius informaron de la separación de diversas fracciones menores de la hemoglobina mediante electroforesis.

1962: Huisman y Dozy reportaron el incremento en una de las fracciones menores de la hemoglobina en cuatro pacientes con DM.

1963: Schnek y Schroeder demostraron que este componente tenía características cromatográficas muy similares a la hemoglobina glucada HbA_{1c}%.

1968: Samuel Rahba y su grupo se percatan de que dos pacientes con antecedentes de diabetes mostraban movimientos anormales en una de las fracciones de la hemoglobina, a la que llamaron «componente diabético». En ese mismo año, Bookchin y Gallop la definen como una glucoproteína.

1975: Bunn y colaboradores describen las reacciones bioquímicas que llevan a su formación.

1976: Anthony Cerami, Ronald Koenig y asociados proponen su uso para el monitoreo del control del metabolismo de la glucosa.

1997: El Comité de Expertos en Diabetes niega su uso como diagnóstico de DM, esto debido a su pobre estandarización.

1999: Este mismo Comité se pronuncia a favor del diagnóstico de DM mediante la medición de la HbA_{1c}, debido a su correlación con el estado glucémico.

2008: El Comité Internacional de Expertos indica que los avances en la estandarización y precisión en la medición de la HbA_{1c} concuerda con la de glucemia.

2010: La ADA acepta su medición como el método diagnóstico de elección.^{4,31,32,36}

¿QUÉ MÉTODOS DE MEDICIÓN DE HbA_{1c} EXISTEN?

Existen más de treinta métodos comercializados para su determinación; sin embargo, se pueden dividir en dos categorías principales:

1. Métodos basados en las diferencias de cargas entre elementos glicados y no glicados de la hemoglobina (cromatografía líquida de intercambio iónico y electroforesis), y
2. Métodos que se basan en las diferencias estructurales entre elementos glicados y no glicados de la hemoglobina (cromatografía de afinidad con columnas de boronato e inmunoensayo).^{37,38}

En la actualidad, la cromatografía líquida de alta eficiencia de intercambio iónico es considerada el método de referencia en los laboratorios clínicos.³⁷

¿QUÉ ES LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA?

El proceso cromatográfico contempla la separación de los componentes de una mezcla. Para esto, un extracto de la muestra será disuelto en una fase móvil, la cual a su vez es impulsada a través de una fase inmóvil (fase estacionaria) que puede ser sólida o líquida (cromatografía líquido-sólido o líquido-líquido). Los componentes de la muestra presentan diferencias en cuanto a sus propiedades fisico-químicas (solubilidad, tamaño, fuerza iónica, polaridad, afinidad, etcétera). La interacción química entre la fase móvil y la muestra y entre la muestra y la fase estacionaria determina el grado de migración y separación de los compuestos contenidos en la muestra. Como resultado de estas diferencias en la movilidad de los componentes de una muestra, éstos se separarán uno de otro.^{39,40}

La cromatografía líquida de alta eficacia se basa en la separación de las especies de hemoglobina según las diferencias de carga. Las especies de hemoglobinas fluyen de las microcolumnas de intercambio catiónico a diferentes tiempos mediante la aplicación de un buffer que incrementa la fuerza iónica. La concentración de cada fracción eluida es medida por un espectrofotómetro cuantificando el área bajo cada pico (figura 4). La muestra se inyecta en el seno de la fase móvil, donde es soluble,

y es transportada a través de una columna por el flujo continuo de fase móvil a alta presión. La fase estacionaria está formada por partículas de pequeño diámetro, este proceso cinético se conoce como elución.^{39,40}

Esta técnica es utilizada en laboratorios clínicos de referencia como técnica definitiva. Sus aplicaciones son múltiples, algunas de ellas clasificadas en función del tipo de separación:

- **Líquido-solido:** separación de monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, esteroides y vitaminas.
- **Afinidad:** utilizada para separar proteínas y anticuerpos con fines preparativos.
- **Intercambio iónico:** separación de hemoglobinas, isoenzimas de la creatina cinasa o la L-lactato-deshidrogenasa y análisis de aminoácidos. Otra aplicación está dirigida para retirar interferencias iónicas de otras sustancias para su posterior análisis.
- **Filtración en gel:** en la determinación de las masas molares de macromoléculas.
- **Fase reversa:** la cromatografía líquido-líquido es la más utilizada en el laboratorio toxicológico para drogas de abuso, anfetaminas, metanfetaminas y antagonistas o narcóticos, así como detección y monitorización de una amplia variedad de fármacos.³⁹

¿QUÉ CONDICIONES MODIFICAN EL RESULTADO?

Dentro de los factores que pueden influir en la medida de la HbA_{1c} se encuentran:

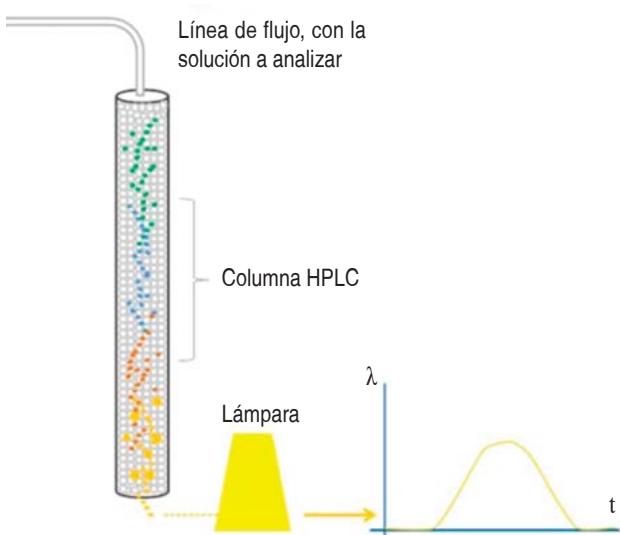


Figura 4. Esquema del principio de la cromatografía de alta eficiencia.

- Envejecimiento (puede no ser adecuada en personas mayores de 65 años).
- Afectaciones en la permeabilidad o en la vida media de los eritrocitos: hemorragia aguda, anemia hemolítica (reduce la concentración de HbA_{1c}) o ferropénica (incrementa en 2% o más el valor de HbA_{1c}), transfusión sanguínea, pérdidas de sangre, malaria crónica, etcétera.
- Variaciones genéticas y las formas derivadas de modificaciones químicas que afecten a la hemoglobina en su tipo, cantidad o calidad (HbS_{1c}, HbC, Hb-carbamilada: aparece en pacientes con insuficiencia renal y su concentración es directamente proporcional a la concentración de urea), Hb-acetilada (descrita en pacientes que ingieren una dosis mayor de 4 g/día de ácido acetilsalicílico), elevación de la Hb fetal (β talasemias).
- Otras: pacientes con VIH y gestantes.^{12,31,37,41,42}

¿QUÉ VENTAJAS PRESENTA LA DETERMINACIÓN DE HbA_{1c} VERSUS GLUCEMIA PLASMÁTICA EN AYUNO?

Dentro de las ventajas de utilizar la medición de HbA_{1c} frente a la glucemia plasmática en ayuno y prueba de tolerancia oral a la glucosa postprandial se encuentran las siguientes:

- Su medición ha sido estandarizada, mientras que las mediciones de glucosa no lo han sido tan estrictamente.
- Ofrece mejor índice de exposición a altos niveles de glucemia, así como un mejor índice del riesgo de padecer complicaciones a largo plazo (*cuadro IV*).
- Presenta menor variabilidad biológica, así como menor inestabilidad preanalítica. Puede evaluarse sin condiciones horarias o de ingesta previa específica; es decir, no guarda relación con el ayuno y tampoco requiere preparación alguna.

Cuadro IV. Incremento en el riesgo de complicaciones asociadas al 1% de aumento en el nivel de HbA_{1c}.⁴³

| Evento | Incremento de riesgo por evento (%) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Muerte relacionada con diabetes | 21 |
| Infarto del miocardio | 14 |
| Enfermedades vasculares periféricas | 43 |
| Enfermedades microvasculares | 37 |
| Extracción de cataratas | 19 |

Cuadro V. Niveles de decisión clínica para el diagnóstico diferencial de la diabetes mellitus.^{4,11,22,44}

| Diagnóstico | GBA mg/dL | HbA ₁ c% | GP-2h PTGO |
|--|-----------|---------------------|---|
| Sano | ≤ 99 | ≤ 5.6 | ≤ 139 |
| Prediabetes, intolerancia a la glucosa | 100-125 | 5.7-6.4 | 140 mg/dL (7.8 mmol/L) a 199 mg/dL (11.0 mmol/L) |
| Diabetes mellitus | ≥ 126 | ≥ 6.5 | ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) |
| Etapa 1 Detección | | | Clínica 4-P: Presente o ausente Glucemia basal en ayuno > 100 mg/dL |
| Etapa 2 Confirmación | | | Clínica 4-P: Presente Glucemia basal en ayuno > 126 mg/dL Hemoglobina glucada HbA ₁ c > 6.5% Glucemia promedio trimestral > 135 mg/dL |

GBA = Glucemia basal en ayuno, GP-2 PTGO = Glucosa plasmática a las dos horas de la ingesta de 75 gramos de glucosa, PTGO = Prueba de tolerancia a glucosa oral. 4-P (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso).

- Ofrece un resultado estimado de la concentración de glucosa en el eritrocito de 120 días anteriores a la toma de la muestra.
- Es menos susceptible de verse afectada por factores externos (estrés, infecciones, etcétera) y que habitualmente alteran las cifras de glucemia.
- Respecto a la tolerancia oral a la glucosa, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se mantenga como prueba diagnóstica (parámetro metabólico que depende de la respuesta secretoria de insulina por las células β) debido a su mayor sensibilidad y especificidad que la glucosa sérica en ayuno; sin embargo, el inconveniente de ésta es su alto costo y su poca reproducibilidad. Podría utilizarse para la búsqueda de los estados de prediabetes.^{31,32,36,41,42}

HEMOGLOBINA GLUCADA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA

La ADA establece como criterios diagnósticos de DM tipo 2 cuando se obtiene los resultados del cuadro V.⁴

Por otra parte, la ADA recomienda que esta prueba se realice al menos dos veces al año en pacientes con control glucémico estable y trimestral en aquéllos en los que ha sido necesario modificar el tratamiento.³²

CONCLUSIONES

La DM es un problema de salud pública nacional y cada vez se manifiesta a edades más tempranas, siendo la obesidad uno de los factores predisponentes. Dado que

esta entidad puede evolucionar por años de forma poco manifiesta y muchos de los casos son diagnosticados cuando ya están presentes las complicaciones, una estrategia adecuada para la prevención de dichas complicaciones es el diagnóstico temprano de la misma.^{45,46}

Tradicionalmente, el diagnóstico de DM se realiza mediante la determinación de glucemia en diferentes circunstancias (ayuno, al azar o mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa). Otro instrumento para su diagnóstico es la hemoglobina glucada, la cual desde el año 2009 se encuentra recomendada para su uso diagnóstico con un valor de corte $\geq 6.5\%$, por la ADA, IDF y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y en el 2011 por la OMS.⁴⁶

Se le reconocen varias ventajas a la HbA₁c sobre la glucemia en ayunas o la prueba de tolerancia a la glucosa, debido a que no requiere el estado de ayuno, tiene mayor estabilidad preanalítica y menor variación de un día a otro por causa de estrés o enfermedad; pero dentro de sus inconvenientes están su mayor costo, baja disponibilidad, correlación incompleta entre los valores de HbA₁c y el promedio de la glucemia en individuos y grupos poblacionales, así como por ciertas anemias y hemoglobinopatías, y situaciones con recambio eritrocitario anormal como embarazo, pérdida de sangre reciente, transfusiones o anemias hemolíticas, situaciones en las cuales se recomienda utilizar exclusivamente criterios de glucemia.^{13,47-50}

En México, 9.2% de la población presenta un diagnóstico previo de diabetes y, con base en esta cifra, una vez diagnosticada aproximadamente 80% recibe tratamiento y, de acuerdo a la Federación Mexicana de Diabetes, 25%

(uno de cada cuatro) presenta evidencia de un adecuado control metabólico.¹⁷

REFERENCIAS

- Hernández AM, Gutiérrez JP, Reynoso NN. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud pública de México* 2013; 55 (Supl. 2): S129-S136.
- Vázquez-Martínez JL, Gómez-Dantés H, Fernández-Cantón S. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006; 44 (1): 13-26.
- Hart W, Collazo HM. Costos del diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en diferentes países del mundo. *Rev Cubana Endocrinol.* 1998; 9 (3): 212-220.
- Terrés-Speziale AM. Detección, diagnóstico y control de la diabetes mellitus sobre la base de una tabla de nueve campos: GBA, HbA1c, GPT. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2012; 59 (2): 69-79.
- Olaiz FG, Rojas R, Aguilar SC, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Pública de México*. 2007; 49 (Supl. 3): S331-S337.
- Gil VL, Sil AM, Domínguez SE, Torres AL, Medina CJ. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento d la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 5 (1): 104-119.
- Díaz DO. Importancia de los estudios de mortalidad en diabéticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2001; 12 (3): 137-138.
- Salinas MA, Amaya AM, Arteaga GJ, Nuñez RG, Garza EM. Eficiencia técnica de la atención al paciente con diabetes en el primer nivel. *Salud Pública Mex.* 2009; 51 (1): 48-58.
- Jiménez CA, Aguilar SC, Rojas MR, Hernández AM. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Pública Mex.* 2013; 55 (Supl. 2): S137-S143.
- Campuzano MG, Latorre SG. La HbA_{1c} en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *Medicina & Laboratorio.* 2010; 16 (5-6): 211-241.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl. 1): S13-S27.
- González PA, Valdez GJ, Acevedo GO, Ramírez MM, Ponce RE. Utilidad de la hemoglobina glucosilada como indicador de la función renal en adultos mayores diabéticos y no diabéticos. *Rev Med La Paz.* 2015; 21 (2): 18-24.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87 (1): 4-14.
- Duarte GM, Muñoz G, Rodríguez SJ, Escorza DA. Prevalencia, detección y tratamiento de la diabetes gestacional. *RESPYN.* 2004; 5 (1): 20-28.
- Dirección General de Epidemiología. Boletín epidemiológico diabetes mellitus tipo 2 Primer Trimestre. 2013.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33 (Suppl. 1): S62-S69.
- Loaeza RT, Morales OA. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. Temas de ciencia y tecnología. 2014, pp. 3-10.
- Rusu V, Hoch E, Mercader JM, Florez JC, Jacobs SB, Lander ES. Type 2 diabetes variants disrupt function of SLC16A11 through two distinct mechanisms. *Cell.* 2017; 170: 199-212.
- Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinhorsdóttir V et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012; 44 (9): 981-990.
- The SIGMA type 2 diabetes consortium. Association of a Low-Frequency Variant in HNF₁A with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA.* 2014; 311 (22): 2305-2314.
- Diabetes genetics replication and meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium, Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Next-generation sequencing in multi-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.* 2014; 46 (3): 234-244.
- De Cássia LF, Teló GH, Cureau FV, Barufaldi LA, Kuschnir MC, Schaam BD et al. Prevalence of high HbA1c levels in Brazilian adolescents: the study of cardiovascular risk in adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 125: 1-9.
- Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
- Campuzano Maya Germán. Diabetes. Utilidad de la hemoglobina glicada (HbA1c) en el diagnóstico y control de la diabetes. Laboratorio clínico hematológico Primera edición 2011; Editorial Médica Colombiana S.A.: 1-20.
- Giussepe MC Rosano, Critiana Vitale, Petar Seferovic. Heart failure in patients with diabetes mellitus. *Card Fail Rev.* 2017; 3 (1): 52-55.
- Oviedo MM, Espinosa LF, Reyes MH, Trejo y Pérez JA, Gil VE. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med IMSS.* 2003; 41 (Suppl): S27-S46.
- Bosch J, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55 (5): 525-527.
- American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl. 1): S28-S37.
- Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo 2 Primer Trimestre-2013.
- Terrés SA. Diabetes mellitus: metas Six Sigma para el control de calidad analítico. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55 (1): 3-16.
- Quirantes HA, López GL, Curbelo SV, Montano LJ, Machado LP, Quirantes MA. La calidad de la vida del paciente diabético. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2000; 16 (1): 50-56.
- Pérez PI, Rodríguez WF, Díaz GE, Cabrera JR. Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. *Med Int Mex.* 2009; 25(3): 202-209.
- Hermosillo-Bañuelos RM, Rivasa FI. Factores que participan en la variabilidad de los valores de hemoglobina glucosilada. *Gac Méd Méx.* 2006; 142 (4): 359-361.
- Álvarez SE, González CT, Cabrera RE, Conesa GA, Parlá SJ, González PE. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones. *Rev Cubana de Endocrinología.* 2009; 20 (3): 141-151.
- Lezana FM, Alvarez LC, Alvarez ME, Velázquez A, Ortiz SG, Dávila LG, Lara EA. Hemoglobina glucosilada en 1,152 sujetos con diabetes, que participaron en la estrategia UNEMEs Recorridos por la Salud en México. *Med Int Mex.* 2010; 26 (4): 337-345.
- Ramakrishnan L, Ruby G. Measurement of glycated hemoglobin A1c from dried blood by turbidimetric immunoassay. *J Diabetes Sci Technol.* 2009; 3 (5): 1203-1206.
- Lorenzo MM, Uranga MB, Rus MA, Domínguez P, Villalba HT, García GM y cols. Comparación entre 2 sistemas analíticos para la determinación de la hemoglobina A1c: Inmunoturbidimetría versus cromatografía líquida de alta eficiencia. *Rev Lab Clin.* 2013; 6 (4): 145-150.
- Escribano SJ, García DL, Díaz PM. Glucohemoglobina HbA1c. Segunda parte: medirla. *Semergen.* 2010; 36 (2): 89-94.

39. Sáenz RG, Rojas SL, Chaves VM, Quintana GE, Jiménez AJ, Montero PA. Las hemoglobinas glicosiladas comparación de tres métodos cuantitativos para su estudio. *Rev Cost Cienc Med.* 1986; 7 (1): 29-40.
40. Hernández PJ. Cromatografía líquida de alta eficacia. Ed Cont Lab Clin. 2005; 8: 49-62.
41. Lomeo A, Bolner A, Scattolo N, Guzzo P, Amadori F, Sartori LL. HPLC analysis of HbA1c in dried blood spot samples (DBS) a reliable future for diabetes monitoring. *Clin Lab.* 2008; 54: 161-169.
42. Múnera JM, Restrepo LM, Gómez BL, Mesa SD, Ramírez PB. Hemoglobina glicosilada A1c vs glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. *Rev Salu Pública.* 2011; 13 (6): 980-989.
43. Velázquez ME. Hemoglobina A1c para el diagnóstico de diabetes. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.* 2010; 8 (2): 35-36.
44. Zamudio VJ. Diagnóstico de diabetes con hemoglobina glicosilada. *Rev Eviden Invest Clin.* 2010; 3 (1): 58-60.
45. Mendoza LE, Zavala IV, Sánchez GM, López CS, Carranza MJ. Detección de diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *Med Int Méx.* 2016; 32 (1): 9-13.
46. González TR, Aldama LI, Fernández ML, Ponce BI, Rivero HM, Jorin CN. Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en exámenes médicos preventivos. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2015; 44 (1): 50-62.
47. Villaseñor RA, Lozano CO, Escalante HA, García GE, González BD, Laviada MH y cols. Declaratoria de posición sobre el: "Uso de combinaciones fijas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2". *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2002; 10 (3 Supl. 1): S4-S12.
48. Cabrera PC, Chávez SA, González RH, Cortés SL. Valoración global de la aptitud clínica de médicos familiares en el manejo de la diabetes mellitus con nefropatía inicial. *Rev Invest Clin.* 2005; 57 (5): 685-690.
49. Hernández RA, Elnecavé OA, Huerta UN, Reynoso NN. Análisis de una encuesta poblacional para determinar los factores asociados al control de la diabetes mellitus en México. *Salud Pública Mex.* 2011; 53 (1): 34-39.
50. Rojano RE, Acosta GR, Bocanegra AA, Rivera SG, Sierra AR. Desempeño de un grupo de laboratorios mexicanos en la determinación de HbA₁c. *Bioquímica.* 2007; 32 (3): 91-99.