

“Valor diagnóstico de la Hemoglobina Glicosilada en el Estado Prediabético”

“Diagnostic value of the Glycosylated Hemoglobin of the Prediabetic State”.

Autores: Ana Luisa Piñón Pérez *, Hugh Gregorio Knight Bermúdez **, Elisa Julia Luis Ramírez ***

*Licenciada en Bioquímica. Supervisora del Departamento de Química Clínica, **Dr. Especialista de 1er grado en Endocrinología y Medicina General Integral, Jefe del Programa Provincial de Diabetes Mellitus y Jefe de Servicio de Endocrinología, ***Licenciada en Bioquímica y Jefe del Servicio de Laboratorio Clínico.

Hospital Universitario Cdte. Faustino Pérez Hernández.

Resumen.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad de gran magnitud a nivel mundial, considerada actualmente como una pandemia y la principal causa de morbi-mortalidad en varios países, con un alto costo para la sociedad y los individuos que la padecen. La hemoglobina glicosilada (HbA1c), ha demostrado ser un parámetro objetivo en el monitoreo de estos pacientes ya que correlaciona el desarrollo de las complicaciones crónicas con la exposición hiperglucémica a largo plazo. Recientemente sociedades implicadas en el estudio de esta enfermedad la han recomendado como una herramienta útil en el diagnóstico del Estado Prediabético y de la Diabetes Mellitus. Debido a esta importancia médica revisamos los antecedentes, fisiopatología, metodología, interpretación así como las ventajas y desventajas para su uso en la práctica clínica.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Estado Prediabético, diagnóstico, hemoglobina glicosilada, HbA1c.

Abstract.

The Diabetes Mellitus is an illness of great magnitude at world level, considered at the moment like a pandemic and the main cause of morbi-mortality in several countries, with a high cost for the society and the individuals that suffer it. The glycosylated hemoglobin (HbA1c), has demonstrated to be an objective parameter for the handling of these patients that correlates the development of the chronic complications with the long term hyperglycemic exposure. Recently societies implied in the study of this illness have recommended the HbA1c test as a useful tool in the diagnosis of the Prediabetic State and Diabetic Mellitus. Due to this medical significance, a review, background, physiopathology, methodology, interpretation, advantages and disadvantages of the use of glycosylated hemoglobin in the clinical practice have been done.

Key words: Diabetics Mellitus, Prediabetics State, diagnostic, glycosylated hemoglobin, HbA1c.

Introducción.

Favorecido por el inminente envejecimiento de la población, la prevalencia de la obesidad y disminución de la actividad física, la Diabetes Mellitus (DM) se ha convertido en un grave problema de salud pública. De continuar las tendencias actuales, en el año 2010 se espera que este número ascienda a 225-230 millones a nivel mundial y para el año 2025 se alcancen los 300 millones de pacientes con diabetes (1 por cada 14 adultos tendrá DM, según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), comportándose como una verdadera pandemia ⁽¹⁾. La OMS calcula que el número de personas con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en el mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030. En CUBA la tasa de prevalencia de esta enfermedad se incrementó de 19,3 x 1 000 habitantes en el año 1996, a 33,3 x 1000 habitantes en 2006, con un predominio en los mayores de 60 años (DNE) ⁽¹⁻³⁾.

Durante las últimas décadas se ha observado un incremento sostenido de la mortalidad por DM, de tal forma que a partir del año 2000 la diabetes se ha convertido en una de las primeras causas de muerte en mujeres y 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 ^(1,2)

Haciendo una revisión exhaustiva del tema estudios recientes han demostrado la importancia que reviste el diagnóstico a tiempo del Estado Prediabético ya que el desarrollo de las complicaciones crónicas y el riesgo cardiovascular comienzan a manifestarse desde su inicio. Debido al alcance de este síndrome y los constantes avances que se están produciendo tanto en el diagnóstico como en el manejo y tratamiento se requiere de un trabajo coordinado y multidisciplinario en los distintos niveles del sistema de salud. Los cambios en los criterios diagnósticos, la introducción de nuevos fármacos para el control glucémico y la continua publicación de nuevos estudios sobre la eficacia del control de los factores de riesgo, necesitan ser evaluados e incorporarlos a la práctica clínica. ^(3,4).

Desarrollo.

Estado Prediabético, criterios diagnósticos.

El Estado Prediabético, *prediabetes* o "las categorías de mayor riesgo de diabetes" es un estado en el que se presentan alteraciones del metabolismo de la glucosa por encima de los valores normales de referencia pero aun no tan altos para considerarlo como una Diabetes Mellitus. ^(5,6). Las complicaciones que se desarrollan desde el comienzo del Estado

Prediabético incluyen: hígado graso, aterosclerosis, angiosclerosis renal, daños oculares con cambios en la retina, lesiones en la piel, alteraciones del sistema nervioso central, infecciones y otras ^(4,5).

Los factores de riesgo que predicen la aparición de dicho estado han sido bien establecidos y pueden ser usados para un pesquaje inicial teniendo en cuenta: la historia familiar de diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad o sobrepeso, sedentarismo, ascendencia no caucásica, cifras alteradas de glucemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDLc), hipoalfalipoproteinemia, aumento de proteína C reactiva, ácido úrico, esteatosis no alcohólica, historia de diabetes gestacional, haber tenido un bebé macrofeto, síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad bipolar severa o recibir terapia antipsicótica para esquizofrenia. ⁽⁴⁻⁹⁾

Hasta la fecha los criterios diagnósticos convencionales que identifican el Estado Prediabético o prediabetes son:

1. Glucemia Alterada en Ayunas (GAA): Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl (5,6mmol/l) y < 126 mg/dl (7,0 mmol/l).
2. Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA: Glucemia en ayunas (plasma venoso) inferior a 126 mg/dl (7,0 mmol/l) y Glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa (S.O.G) ≥ 140 mg/dl (7,8mmol/l) y ≤ 199 mg/dl (11.1 mmol/l).

También se considerará *Prediabetes doble* a aquella condición donde se presenten al unísono ambos trastornos (GAA y TGA).

Ante la presencia de una GAA se indicará una Prueba de Tolerancia a la Glucosa oral (PTG-oral), la que deberá realizarse en un período no mayor de 15 días. De presentar una glucemia poscarga (2 h): $< 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) permanecería como una GAA ⁽⁵⁾.

Consideramos que en este estudio se valoren las ventajas y desventajas de los mismos para establecer una comparación con la utilidad de la hemoglobina glicosilada como medio diagnóstico. Estos métodos se basan en determinaciones de glucosa, y tienen como ventajas que:

-Son los establecidos como medios de diagnóstico actual de prediabetes y la diabetes.

-Mide directamente la molécula que se considera que causa las complicaciones de la diabetes.

-No está sujeta a resultados engañosos debido a factores no glucémicos.

-Las diferencias en los resultados del laboratorio son más pequeñas que entre los resultados de la HbA1c.

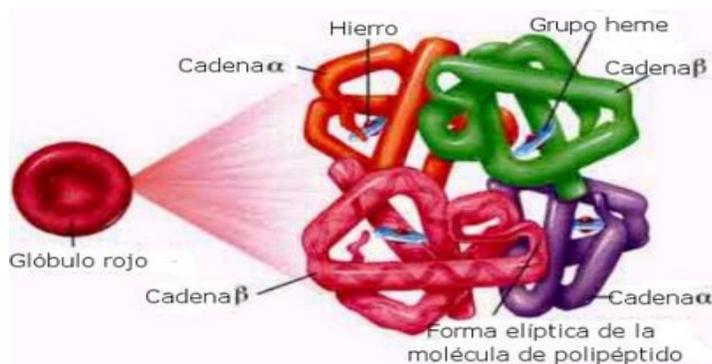
-Su determinación es más accesible y menos costosa que la de la HbA1c a nivel mundial.

Sin embargo también presentan desventajas como:

- Requerir que el paciente esté en ayunas y que la muestra sea analizada con prontitud.
- Puede requerir una prueba de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico de diabetes.
- Una sola glucemia puede tener mayor variabilidad que la HbA1c.
- La prueba de tolerancia a la glucosa puede ser irrealizable en los pacientes con cirugía gástrica y molesta para otros ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Hemoglobina glicosilada, antecedentes históricos.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los últimos años ha sido utilizada como una herramienta en el diagnóstico del Estado Prediabético y Diabetes Mellitus. En primera instancia se debe conocer que la molécula de hemoglobina es una proteína oligomérica que está constituida por una porción proteica llamada globina (compuesta por 2 pares de cadenas polipeptídicas diferentes que contienen numerosos aminoácidos) y 4 grupos prostéticos nombrados "hemo" en cuyo centro se localiza un átomo de hierro; de manera que la molécula de hemoglobina está formada por 4 subunidades, cada una de las cuales posee un grupo hemo unido a un polipéptido. ^(15, 16).



hemoglobina.

Fig.1. Estructura de la

Existen varias clases de hemoglobina (la A, A1 y la hemoglobina fetal F) las cuales pueden ser identificadas mediante métodos electroforéticos, se ha demostrado que la variante A1 presenta tres fracciones capaces de glicosilarse (A1a, A1b y A1c, siendo la variante A1c la más estable y que en el diabético puede duplicarse o triplicarse). La historia reporta que *Huisman* y *Meyering* en 1958 la identificaron por primera vez, usando un método cromatográfico y en 1962, observaron un incremento en una de las fracciones menores de la hemoglobina en cuatro pacientes con DM, pero los intentos para reproducir *in vitro* este fenómeno no fueron exitosos. Se caracterizó como una glucoproteína en 1968 por *Bookchin* y *Gallop*. *Samuel*

Rahbar en 1969, durante un estudio para detectar hemoglobinas anormales que incluía cerca de 1,200 pacientes de la Universidad de Cambridge, se percataron que dos pacientes con antecedentes de DM mostraban un movimiento anormal en una de las fracciones de la hemoglobina. Esto los impulsó a estudiar, en el año 1969, a 47 personas con antecedentes de DM con mal control glucémico. En todos describieron una banda anormal que llamaron "componente diabético" de la hemoglobina. Posteriormente se demostró que el "componente diabético" tenía características cromatográficas muy similares a la fracción A1c. Las reacciones bioquímicas que llevan a su formación se describieron en 1975 por *Bunn* y otros. El uso de la hemoglobina A1c para el monitoreo del control del metabolismo de la glucosa, en pacientes diabéticos, se propuso por *Anthony Cerami, Ronald Koenig* y otros en 1976 ya que nos permite obtener una valoración aproximada de los niveles de glucosa sanguínea en los últimos 2-3 meses debido al tiempo de vida media del eritrocito en los individuos y a la exposición de la hemoglobina intraeritrocitaria a los niveles de hiperglicemia sanguínea.

Los estudios *Diabetes Control and Complications Trials* (DCCT) y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostraron la importancia de su uso en el seguimiento y control de la DM 1 y 2. En 1997 el reporte del Comité de Expertos en Diabetes niega el uso de la HbA1c como diagnóstico de DM, en parte por su pobre estandarización. Ya en un examen actualizado de las mediciones de laboratorio de glucemia y HbA1c por el actual Comité Internacional de Expertos (2008) indica que con los avances en la instrumentación, estandarización y precisión en la medición de la HbA1c concuerda con la de la glucemia ⁽¹⁷⁾.

Fisiopatología de la glicosilación no enzimática de proteínas.

Las glicosilaciones proteicas son el producto de procesos biológicos de carácter no enzimático e irreversible donde la glucosa se combina con los residuos amino de las proteínas, formando inicialmente una base de Schiff, la cual posteriormente se reordena, formando el así llamado Producto Amadori. El producto Amadori demora horas o días en producirse, y la reacción inversa es muy lenta, precisamente, la "Hemoglobina Glicosilada" es un producto Amadori de glucosa y hemoglobina. En proteínas de larga vida, y en el curso de meses y años el producto Amadori se reordena y da lugar a compuestos de Ketoaldehido que son mucho más estables (irreversibles). Se forman así los "AGE" (Productos de Glicosilación Avanzada), que son proteínas que sufren una serie de cambios a consecuencia de este proceso: (a) formación de puentes anormales entre péptidos, (b) alteración de la estructura secundaria y terciaria y (c) alteraciones funcionales.

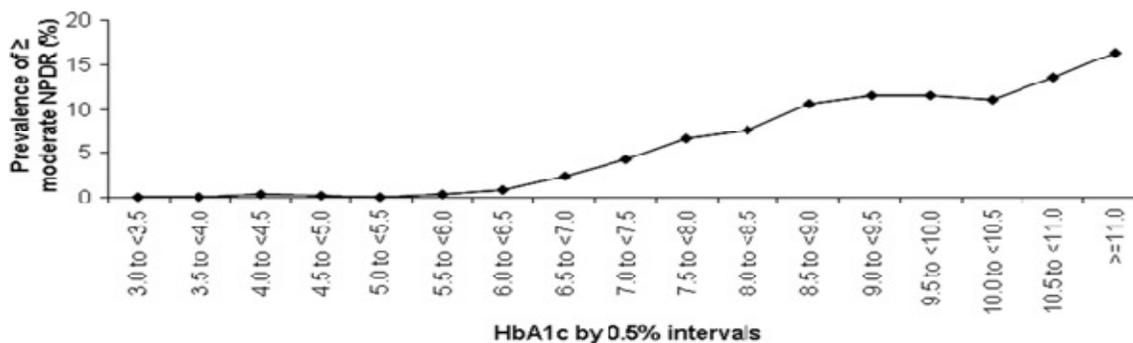
Entre las alteraciones funcionales de las proteínas se destaca el cambio en la permeabilidad de las membranas basales, fenómeno muy importante en la génesis de la retinopatía y la nefropatía diabética. La glicosilación del colágeno hace que ligamentos, cápsulas y aponeurosis pierdan elasticidad.

En este punto, cabe recordar que, especialmente en condiciones de hiperglicemia, la glucosa puede también sufrir un proceso de auto oxidación intracelular en presencia de un metal de transición, generando radicales libres y ketoaldehído, que actúan como propagadores en la transformación del producto Amadori en AGE. De este modo, la auto oxidación de la glucosa acelera aún más la glicosilación no enzimática de proteínas.

En resumen, la hiperglucemia hace que la glucosa se combine con las proteínas en un proceso que puede producir cambios irreversibles en la estructura y función de estas moléculas. También la auto oxidación de la glucosa, que no sólo genera radicales libres oxidantes, es capaz de acelerar aún más el proceso de glicosilación avanzada, al transformar a la glucosa en un ketoaldehído. ^(18,19)

Correlación entre los valores de la hemoglobina glicosilada y la aparición de las complicaciones a largo plazo.

Un reciente análisis del estudio DETECT-2 y 3 examinó la asociación entre la HbA1c y la retinopatía diabética mostrando que la prevalencia de retinopatía se incrementa cuando los valores de HbA1c se encuentran entre 6 y 7 % (fig.2). Este estudio estableció la asociación entre los niveles de HbA1c y el incremento de la prevalencia de retinopatía moderada, y aportó una fuerte justificación para asignarle un punto de corte a la HbA1c $\geq 6,5$ % para el diagnóstico de DM. Considerándose este valor suficientemente sensible y específico para identificar individuos con riesgo de desarrollar retinopatía diabética que pueden ser diagnosticados como diabéticos, y son tan predictivos como los criterios diagnósticos convencionales establecidos hasta la fecha. Los autores de esta revisión opinan también que este estudio ha sido crucial en la revelación de la utilidad diagnóstica de la HbA1c en el Estado Prediabético y la Diabetes Mellitus y plantean la factibilidad de realizar un pesquizado de poblaciones en riesgo para el diagnóstico a tiempo del Estado Prediabético y de la Diabetes Mellitus tomando en cuenta a alta correlación entre los valores de la HbA1c y la aparición de las complicaciones a largo plazo que una vez establecidas le reportan a la sociedad y al paciente un costo aun más elevado. ^(17,20)



Fuente: Diabetes Care. July 2009;32(7).

Fig. 3. Papel de la HbA1c en el diagnóstico de diabetes mellitus. Prevalencia de retinopatía diabética no proliferativa (NPDR) en personas entre 20 y 79 años.

En Cuba se comercializa actualmente el reactivo diagnosticador para la determinación de HbA1c basado en un método cuantitativo inmunturbidimétrico, comercializado por la firma de reactivos diagnosticadores FUTURA SYSTEM S.r.l – ITALY distribuido por CPM Científica S.a.s. cuyos valores se expresan en porcentaje, proporcionando la accesibilidad de la replicación de un estudio de pesquizaje en todo el país.

Importancia clínica de la correlación de los valores de HbA1c y los de glucemias medias plasmáticas.

Analizando la correlación entre los valores de HbA1c con la glucemia plasmática media en poblaciones diabéticas se acepta generalmente que cada 1% de elevación de la HbA1c por encima del normal representa un cambio en la glucemia media de 30 mg/dl o 1,6 mmol/l), lo cual resulta importante para el médico pues posibilita identificar la hiperglucemia media que ha tenido el paciente en 120 días e iniciar, cambiar o modificar la conducta terapéutica según el resultado de su HbA1c, cosa que podría no evidenciarse con glucemias en ayuna y post prandiales, y sin embargo el paciente pudiera haber presentado picos de hiperglucemia en otro período o momento del día (tabla 1).⁽¹⁷⁾

Tabla 1. Equivalencias aproximadas entre la HbA1c y el promedio de glucemias plasmáticas medidas durante 24 horas.

HbA1c (%)	mg/dl	mmol/l
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Tomado de: American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2009; 32 (1):S62-S67.

Refiriéndonos a las unidades en que se expresa este examen podemos comentar que usualmente se reporta la HbA1c como el porcentaje (%) de hemoglobina total según el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP). En conformidad con el Sistema Internacional de Unidades, los resultados de HbA1c, según la *International Federation of clinical chemistry* (IFCC) pueden ser reportados también en mmol/mol ⁽¹⁷⁾.

Ya en el mundo actual ha sido publicado en abril del 2010 en la revista Labmedica Internacional la presentación de dos analizadores Quo – Test y Quo – Lab para suministrar simplicidad y desempeño a un costo bajo por prueba, ofreciendo mejores resultados y reduciendo la carga de la salud, necesiéndose una sola gota de sangre de una punción digital para suministrar resultados de HbA1c en cuatro minutos. Los nuevos analizadores manuales point-of-care (POC) proporcionan resultados inmediatos y están certificados por el programa nacional de Estandarización de la Hemoglobina Glicosilada según los resultados del DCCT ⁽²¹⁾.

Ventajas y desventajas de uso de la HbA1c.

Los expertos del tema no han dado razones específicas para prescindir de los criterios de la glucosa en favor de HbA1c, pero sí consideramos poner de relieve muchas de las ventajas del uso de este examen como: ^(10, 17, 20,22):

- Requerir una muestra de sangre y de poder determinar la glucemia fuera del estado de ayuno.
- Ofrece un mejor índice de exposición a altos niveles de glucemia, y también un mejor índice del riesgo de padecer complicaciones a largo plazo.

- La variabilidad diaria de la HbA1c en un individuo es también menor que la de la glucosa en ayunas y considerablemente inferior a la concentración de glucosa después de una prueba de tolerancia a la glucosa (coeficiente de variación de 3,6% v 5,7% v 16,6% en un estudio), de modo que las mediciones repetidas deben ser más coherentes con la HbA1c.
- Presenta menor inestabilidad en la fase preanalítica que la determinación de glucemia en ayunas.
- Sus resultados se afectan discretamente en los procesos agudos que habitualmente alteran las cifras de glucemia.
- La HbA1c podría proporcionar una visión más completa que la medición de glucemia en una sola muestra en ayunas.
- Ha sido estandarizada por el DCCT/UKPDS.
- La determinación de la HbA1c también es el medio más común para el manejo de la diabetes y el ajuste del tratamiento, por lo que su utilización para el diagnóstico sería simplemente una extensión de esta función.

Planteamos que también se debe tener en cuenta en la práctica clínica las desventajas que presenta su uso, por ejemplo:

- El resultado de este examen puede ser engañoso en pacientes con: hemoglobinopatías, anemias, insuficiencia renal, gestantes, VIH y puede diferir también entre los pacientes de diferentes edades y origen étnico.
- Presenta mayores diferencias en los resultados entre los laboratorios.
- El costo restringe el acceso a la prueba en muchas regiones geográficas.
- Pueden encontrarse discrepancias entre los valores de HbA1c y los de glucemias.

Es de interés médico citar datos que demuestren lo antes mencionado con el objetivo de evitar diagnósticos incorrectos, por ejemplo: niveles de HbA1c no esperados pueden encontrarse en personas que recibieron recientemente una transfusión de sangre, o con un conteo subnormal de hematíes, como en los individuos con anemias crónicas, (déficit de hierro, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, drepanocitosis, paludismo, pérdida de sangre crónica, o alguna otra condición que cause muerte prematura de las células rojas), la anemia por deficiencia de hierro puede aumentar la HbA1c en 1-1.5% con respecto a la cifra habitual antes del tratamiento con hierro, en los pacientes con insuficiencia renal pueden tener un efecto variable sobre las concentraciones de la HbA1c (por la hemólisis, la deficiencia de hierro o la formación de hemoglobina carbamylada). Asimismo, niveles de HbA1c más altos de lo esperado se relacionan con un mayor tiempo de vida del hematíe (en sujetos esplenectomizados, con deficiencia de vitamina B12 o de ácido

fólico) ^(25 - 28). En las enfermedades como el VIH el valor de HbA1c es 1% menor en los pacientes que toman fármacos antirretrovirales que en los que no lo toman ⁽¹⁰⁾, el efecto del envejecimiento provoca que el valor de la HbA1c sea 0,4% más elevada en las personas mayores de 70 años comparados con las personas de 40 años con la misma tolerancia a la glucosa; y con respecto al origen étnico los valores de HbA1c son 0,4% más elevados en los afro caribeños que en los europeos ^(22, 29).

También destacamos que otra limitación se presenta en las gestantes en las cuales existe una eritropoyesis activa además de que los valores diagnósticos de diabetes mediante la medición de la glucemia tras la sobrecarga oral son diferentes al resto de la población y en ellas la progresión de la hiperglucemia puede ser más rápida, algo similar ocurre con los niños y personas jóvenes en las cuales es más frecuente la presencia de diabetes tipo 1, pudiendo debutar la enfermedad de una forma aguda presentando valores de glucemia muy elevados pero con valores de HbA1c normales debido a la falta de tiempo para que se produzca su elevación (2 a 3 meses), aunque está indicada en niños en los cuales se sospecha la DM pero no existen los síntomas clásicos de hiperglucemia, y la glucemia en plasma casual es menor de 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL) ^(5,10, 17).

Además, aun estandarizando los métodos para su medición de HbA1c no se mejora al instante los resultados. Esto se demostró en junio de 2009 cuando el UK National External Quality Assessment Service del Reino Unido comprobó que a 251 laboratorios se enviaron muestras estándar con una concentración de HbA1c del 6,5% y reportaron valores que oscilaron entre el 5,8% y el 7,2%. La variación podría ser incluso mayor en países con menos recursos para la medición de la HbA1c y de menos experiencia con la homogenización de los métodos. Por otra parte, en estudios poblacionales la HbA1c suele medirse por el mismo método, incluso el mismo instrumento, en un laboratorio central. Esto elimina las diferencias de los resultados de la HbA1c entre laboratorios, pero puede dar una falsa impresión de lo bien que la prueba se realiza de forma rutinaria. Opinamos que se deben tener en cuenta en el estudio de pesquiasje todas estas variables para no llegar diagnósticos erróneos.

Por otra parte, debido a la existencia de diversas técnicas para la medición de la HbA1c con diferentes valores de referencia en cada una de ellas los resultados no eran comparables, aun así en el año 2007 se acordó en un amplio consenso la utilización de un único método de determinación y la estandarización de los valores resultantes ^(30- 34).

Consideraciones actuales del uso de la HbA1c como método diagnóstico.

Por todo lo expuesto, hasta el año 2009 no se había realizado un consenso con el fin de recomendar la utilización de la HbA1c para el diagnóstico del Estado Prediabético y la Diabetes Mellitus, pero considerando que los exámenes para el pesquisaje de personas con dicho estado deben ser los mismos que se utilizan para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus, las Sociedades implicadas en su estudio plantean que la HbA1c debe utilizarse con dicho fin.

Recientemente un comité de expertos en Diabetes Mellitus, constituido por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación latinoamericana para la Diabetes (ALAD), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), recomiendan el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como nueva herramienta diagnóstica del Estado Prediabético y de la Diabetes Mellitus^(5, 11).

Al profundizar los reportes actuales y coincidiendo con las sociedades mencionadas anteriormente, la Asociación Cubana de Endocrinología en el consenso cubano de prediabetes realizado en el año 2010 propone que aquellos sujetos con valores de HbA1c entre 5,6% y 6,4% pudieran ser considerados como prediabéticos debido a que esos valores de HbA1c son equivalentes a las concentraciones de glucemias en ayunas propias del Estado Prediabético y aquellos que presenten cifras de HbA1c igual o mayor a 6,5% sean considerados diabéticos^(5, 17, 35, 36).

Conclusiones.

- La HbA1c es un método específico, sus valores son suficientemente sensibles y predictivos ya que presentan una buena correlación con la exposición a la hiperglucemia crónica y con la aparición de las complicaciones al largo plazo.
- Diagnóstico del Estado Prediabético incluye valores de HbA1c entre 5,6% - 6,4%, glucosa en ayunas alterada (GAA) y tolerancia a la glucosa alterada (TGA).
- Debe diagnosticarse a un paciente con Diabetes Mellitus cuando presente un valor de HbA1c $\geq 6,5\%$, en 2 ocasiones, la cual no es necesaria si el paciente manifiesta síntomas y existen niveles de glucosa en plasma de 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL).
- Aplicar los métodos tradicionales o convencionales en el diagnóstico del Estado Prediabético y de la Diabetes Mellitus en aquellos casos en que la hemoglobina glicosilada presente alguna limitación para su utilización (gestantes, niños, hemoglobinopatías, pacientes con

insuficiencia renal crónica (IRC), VIH u otras enfermedades que pueden presentar alteraciones en la vida media de los eritrocitos).

Recomendaciones.

- Se utilice la hemoglobina glicosilada como una nueva herramienta diagnóstica del Estado Prediabético así como de Diabetes Mellitus.
- Realizar un estudio de pesquisaje de la población en riesgo, con el objetivo de diagnosticar a tiempo el comienzo del Estado Prediabético, modificando el estilo de vida de estos individuos y prevenir el desarrollo de las complicaciones a largo plazo.
- Realizar el pesquisaje y monitoreo de los individuos en riesgo en un mismo centro utilizando un método homogéneo con los calibradores y controles comerciales correspondientes al mismo, teniendo en cuenta la variabilidad que puede tomar los valores de HbA1c entre los diferentes laboratorios.

Bibliografía.

1. Irene Pérez Páez, Federico L Rodríguez Weber, Enrique J Díaz Greene, Ricardo Cabrera Jardines. Artículo de revisión, Mitos y realidad de la hemoglobina glucosilada. Med Int Mex 2009; 25(3):202-9.
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. Colectivo de autores. Consenso cubano de Diabetes Mellitus Tipo2. Guías cubanas de Práctica clínica basada en la evidencia sobre el pesquizaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo2. INEM, Febrero 2010.
4. Dres. Elizabeth Selvin, Michael W. Steffes, Hong Zhu, Kunihiro Matsushita, Lynne Wagenknecht, Dr. James Pankow, Josef , Coresh, Frederick L. Brancati. Importancia diagnóstica y pronóstica de la Hb glicosilada. Hemoglobina glicosilada, diabetes y riesgo cardiovascular en adultos no diabéticos. N Engl J Med 2010; 362:800-11.
5. Oscar Díaz Díaz, Eduardo Cabrera Rode, Neraldo Orlando; Manuel Araña y Oscar Díaz Horta. Taller de prediabetes. marzo 27 y 28 .2009.
6. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, Garvey WT, Gavin JR 3rd, Grunberger G, Horton ES, Jellinger PS, Jones KL, Lebovitz H, Levy P, McGuire DK, Moghissi ES, Nesto RW. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and

- the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2008; 14:933-46.
7. Aranceta J, Foz M, Gil B, Joverd E., Mantilla T, Millán J, Monereo S y Moreno B. Documento de Consenso: obesidad y riesgo cardiovascular *Clin Invest Arterioscl* 2003; 15(5): 196-233.
 8. Banegas JR, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. *Med Clin [Barc]* 2003; 120: 99-100.
 9. Daskalopoulou SS, Atrios VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic síndrome: Where are we now? *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4:185-97.
 10. Dres. Eric S Kilpatrick, Zachary T Bloomgarden, Paul Z Zimmet. La HbA1c como método diagnóstico de diabetes. *BMJ* 2009;339:b4432
 11. International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.[Free Full Text].
 12. Selvin E, Crainiceanu C, Brancati F, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:1545.[Abstract/Free Full Text].
 13. Miedema K. Towards worldwide standardisation of HbA1c determination. *Diabetología* 2004;47:1143-8.[Web of Science][Medline].
 14. National Glycohemoglobin Standardization Programme. HbA1c methods and hemoglobin variants (HbS, HbC, HbE and HbD traits). 2009. www.ngsp.org/prog/index2.html.
 15. Cardellá Rosales L, Hernández Fernández R y coautores. *Bioquímica Médica. T-IV; Editorial Ciencias Médicas.* 199; 1136-1137.
 16. Suardiáz J, Cruz C, Colina A y otros. *Laboratorio Clínico. La Habana. Editorial Ciencias Médicas.* 2004. [ISBN 959-212-120-6](http://www.ecured.cu/index.php/Hemoglobina) Obtenido de "<http://www.ecured.cu/index.php/Hemoglobina>" Categoría: Hematología.
 17. E Álvarez Seijas, TM. González Calero; E Cabrera-Rode, AI Conesa González, JParlá Sardiñas, EA GonzálezPolanco. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones en la diabetes mellitus. *Rev Cubana de Endocrinol* 2009 (En prensa).
 18. Oscar R, Rebolledo, Sara M. Actis Dato, libro de la Diabetes Mellitus argentina 2006, **Complicaciones crónicas, glicación de las proteínas, tomoII, capítulo 23**, pagina 329 a 331.
 19. Michael Brownlee Lloyd P. Aiello Mark E. Cooper Aaron I. Vinik Richard W. Nesto Andrew J.M. Boulton. *Kronenberg:Williams textbook of Endocrinology 11th edition, Chapter 32, complications of Diabetes Mellitus.*

20. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7):1-8.
21. Developing Point of care HbA1c tests for diabetes monitoring [citado 8 Jul 2009]. Disponible en: <http://www.devicelink.com/ivdt/archive/08/07/009.html>.
22. Pani L, Korenda L, Meigs J, Driver C, Chamany S, Fox C, et al. Effect of aging on A1c levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008; 31:1991. [Abstract/Free Full Text].
23. Herman W, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn S, Horton E, et al. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2007; 30:2453.[Abstract/Free Full Text].
24. El-Agouza I, Abu SA, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:285-9.[CrossRef][Web of Science][Medline].
25. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004; 112:126-8.[CrossRef][Web of Science][Medline].
26. National Diabetes Information Clearinghouse. Sick cell trait and other hemoglobinopathies and diabetes: important information for physicians. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/hemovari-A1C/index.htm>.
27. Grant T, Y Soriano. Community-based screening for cardiovascular disease and diabetes using HbA1c. *Am J Prev Med*. 2004; 26(4):271-5.
28. Executive Summary: standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009; 32:S6S12.
29. Herman W, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn S, Horton E, et al. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2007; 30:2453.[Abstract/Free Full Text].
30. Randie R. Littlea and David B. Sacksb. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16:113-8.
31. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method comparison study. *Clin Chem*. 2004; 50:166-74.
32. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for HbA1c. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45:1081-2.

33. Consensus statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007; 30:2399-400.
34. Consensus statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30:2399-400.
35. Valores de corte de Hb1c. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1-8.
36. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Grupo de trabajo ALAD. *Revista de la Asoc. Latinoamericana de Diabetes*. 2006. Vol XIV No. 3: 96 – 140.