

HEMOGLOBINA A1c PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Elsy María Velázquez Maldonado

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital Universitario de Los Andes, Facultad de Medicina, Mérida-Venezuela

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es un indicador de la concentración promedio de glucosa registrada durante los últimos 2-3 meses; ha sido utilizada como un índice del control metabólico en individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹, sin embargo, existen factores que afectan considerablemente su cuantificación como son el envejecimiento, hemoglobinopatías, estados hemolíticos, anemia y condiciones que afectan la sobrevivencia de los eritrocitos (anemia hemolítica, malaria crónica, pérdidas de sangre o transfusiones)². Su importancia como indicador del control metabólico fue establecida en los estudios DCCT y UKPDS los cuales, demostraron que su disminución se relacionaba con una reducción del riesgo de complicaciones microvasculares, particularmente con la retinopatía^{3,4}. Además de ser un buen predictor de complicaciones a largo plazo, su cuantificación tiene diversas ventajas: es un indicador confiable que mide el estado de hiperglucemia crónica en forma más eficaz que la glucosa en sangre; puede realizarse en cualquier momento del día; requiere una muestra muy pequeña de sangre, y no requiere administrar una carga de glucosa. A pesar de su utilidad clínica, su uso con fines diagnósticos estaba limitado por la falta de estandarización de los diferentes métodos de laboratorio utilizados para su cuantificación (inmuno-ensayo, HPLC y cromatografía por afinidad) y por los costos elevados. Sin embargo, cuando se suman los costos de medición de la glucosa en ayunas y 2ª hora post carga, más los insumos requeridos para toma de muestras de sangre venosa, éstos resultan más elevados que el costo de una determinación de HbA1c.

A través del tiempo la calidad de los diferentes ensayos ha mejorado, debido en parte, a los esfuerzos realizados por el Programa Nacional de Estandarización de la Hemoglobina (NGSP) el cual, certifica virtualmente el 100% de los ensayos de HbA1c disponibles en USA⁵; este programa considera la cuantificación por HLPC, (utilizada en el estudio DCCT) como el método de referencia primario. Además del NGSP, existen otros programas de estandarización como el de Suecia que utiliza cromatografía de intercambio iónico y el programa japonés que utiliza diversos calibradores. A pesar de la estandarización, la comparación entre diferentes métodos certificados por el NGSP sigue demostrando gran variabilidad inter método y errores sistemáticos, todo lo cual incide en la eficacia para la correcta interpretación de los resultados y las decisiones clínicas subsiguientes.⁶ La Federación Internacional de

Químicos Clínicos introdujo nuevos estándares que garanticen su eficacia y reproducibilidad y en consecuencia, que permita su utilización en el diagnóstico y seguimiento de la DM⁷.

En el año 2009, el Comité Internacional de Expertos, convocados por la American Diabetes Association, European Diabetes Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation⁸, basado en datos de estudios transversales de poblaciones occidentales que evaluaron la relación entre HbA1c y riesgo de complicaciones futuras, recomendaron un punto de corte de 6,5% como valor diagnóstico de DM. Según este Comité Internacional, los casos con A1c mayor de 6,0 y menor de 6,5% deberían iniciar modificaciones en el estilo de vida y seguimiento. No se conoce si estos puntos de corte se pueden aplicar en todas las poblaciones ya que, la distribución normal de la concentración de HbA1c se ha descrito básicamente en poblaciones occidentales, tanto en individuos con tolerancia normal a la glucosa como en sujetos con intolerancia a la glucosa⁹. En un estudio de población japonesa se demostró, que la HbA1c es tan efectiva como la glucemia en ayunas para evaluar el riesgo futuro de diabetes y detectar casos nuevos, especialmente en grupos con intolerancia a la glucosa previa, sin embargo, en este mismo estudio se demostró que el valor de la glucemia a la 2ª hora post carga tuvo un valor de predictividad para DM mejor que la glucemia en ayunas y que la HbA1c. Además, los autores muestran que un valor de HbA1c de 5,3% tuvo una mayor especificidad que la glucosa en ayunas de 100 mg%¹⁰. En este estudio la medición de la HbA1c se hizo por un método enzimático (Arkay, Kyoto) que se correlacionó estrechamente con la medición por HLPC, con costos más bajos. Otro estudio realizado en asiáticos concluye que valores de HbA1c de 6,1 y 6,4% tuvieron una precisión de 90% para el diagnóstico de diabetes definida por glucosa a la 2ª hora post carga o glucosa en ayunas respectivamente; en este estudio se consideró un valor de 5,6% para intolerancia a la glucosa y/o glucosa en ayunas alterada, con buena sensibilidad y especificidad pero menor precisión (69-74%)¹¹. Resultados similares han sido recientemente publicados por Kumar y cols¹². en población hindú, en la cual un valor de 6,1% tuvo una sensibilidad y especificidad de 81% lo que fortalece su utilidad para fines diagnósticos; el valor de 6,5% tuvo una especificidad óptima de 88%. Un estudio australiano reciente, Lu y cols¹³ concluye que valores de A1c menores de 5,5% y mayores de 7% predicen ausencia o presencia de diabetes respectivamente

mientras que, valores de 5,6 - 6,9% indican que la diabetes es altamente probable tanto en la clínica como en la población.

En condiciones de estandarización adecuada, la HbA1c es un instrumento efectivo y preciso para el diagnóstico precoz de la DM-2 y en consecuencia, iniciar estrategias de salud precozmente para disminuir la carga en salud asociada con las complicaciones de la diabetes.

Es importante destacar que a pesar de las ventajas de la medición de HbA1c señaladas previamente, la glucemia de la 2ª hora post carga sigue teniendo un valor importante para el diagnóstico, ya que este parámetro metabólico depende: de una respuesta secretoria de insulina por las células beta, adecuada sensibilidad periférica a la insulina y de una regulación hepática adecuada tanto de la captación como de la producción de glucosa. La glucosa en ayunas depende principalmente de la producción hepática de glucosa. La HbA1c refleja el metabolismo de la glucosa en los últimos 2-3 meses y se correlaciona estrechamente con la glucosa 2h en su rango más bajo y con la glucosa en ayunas en su rango más alto.

En nuestro país, la mayoría de los laboratorios públicos y privados miden básicamente HbA1 total, la cual no tiene la validez de la HbA1c. Por tanto, si se considera que la glucosa de las 2 horas post carga se correlaciona estrechamente con el valor de HbA1c de 6,0% y ante la falta de uniformidad de los métodos de laboratorio utilizados así como, la no disponibilidad en todos los centros de atención médica, es importante mantener los criterios diagnósticos vigentes tanto con la glucosa en ayunas como en respuesta a la carga oral de glucosa. Esperemos que en un futuro muy cercano se pueda instituir en nuestro país la estandarización de la HbA1c, lo cual será exigido para la admisión de trabajos de investigación a nivel internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-346.
- Herman WH, Dungan KM, Wolffenbuttel BH, Buse JB, Fahrback JL, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1689-1694.
- 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;45:1289-1298.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
- Little RR. Glycated hemoglobin standardization: National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1191-1198.
- Holmes EW, Erpahin C, Augustine GJ, Charnogursky GA, Gryzbac M, et al. Analytic Bias Among Certified Methods for the Measurement of Hemoglobin A1c: A Cause for Concern? *Am J Clin Pathol* 2008;129:540-547.
- Sacks DB, ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem* 2005;51:681-683.
- International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.
- Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KM, Geiss L, et al. Distribution of HbA1c levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2002;25:1326-1330.
- Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wadac K, et al. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2010;87:126-131.
- Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K, Mohan AR, Ganesan A, et al. A1C Cut Points to Define Various Glucose Intolerance Groups in Asian Indians *Diabetes Care* 2010;33:515-519.
- Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, et al. Glycated Hemoglobin in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus: A Community-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2832-2835.
- Lu ZX, Walker KZ, O'део K, Sikaris KA, Shaw JE. A1C for Screening and Diagnosis of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice. *Diabetes Care* 2010;33:817-819.