

## Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus

### Glycosilated hemoglobin in patients with diabetes mellitus

**Dra. C. Olga Lidia Pereira Despaigne,<sup>I</sup> MsC. Maricela Silvia Palay Despaigne,<sup>II</sup> MsC. Argenis Rodríguez Cascaret,<sup>III</sup> MsC. Rafael Manuel Neyra Barros<sup>III</sup> y Dra. Maria de los Angeles Chia Mena<sup>IV</sup>**

<sup>I</sup> Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>III</sup> Hospital Oncológico Provincial Docente "Conrado Benítez García", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>IV</sup> Centro Provincial de Medicina Deportiva, Santiago de Cuba, Cuba.

## RESUMEN

Se analizó la importancia de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico, seguimiento y prevención de complicaciones en los pacientes con diabetes mellitus; enfermedad que continúa siendo subdiagnosticada a pesar de su elevada prevalencia y los métodos existentes para su muestreo y diagnóstico.

**Palabras clave:** hemoglobina glucosilada, diagnóstico, prevención, seguimiento.

## ABSTRACT

The importance of the glycosilated hemoglobin was analyzed for the diagnosis, follow-up and prevention of complications in patients with diabetes mellitus; a disease that continues being underdiagnosed in spite of its high prevalence and the existing methods for its sampling and diagnosis.

**Key words:** glycosilated hemoglobine, diagnosis, prevention, follow-up.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye una de las pandemias más importantes en la actualidad, con una repercusión social, económica y sanitaria. Es una condición metabólica de incidencia creciente, caracterizada por una disfunción en la homeostasis de la glucosa, con hiperglucemia crónica por inmunodeficiencia absoluta o relativa. Tiene carácter progresivo y se asocia a un alto riesgo de provocar daño vascular.

El diagnóstico temprano de la DM favorece el inicio del tratamiento para la prevención de complicaciones. En países en vías de desarrollo, esta afección se diagnostica en menos de 50 % de quienes la padecen y en alrededor de 25 % de las personas en las cuales ha sido recién confirmada, se presenta alguna complicación microvascular, iniciada de 4 a 7 años antes.<sup>1,2</sup>

Los paradigmas sobre la patogenia de la citada afección han sufrido saltos extraordinarios con cada nuevo método analítico aplicado al estudio de los trastornos metabólicos de la enfermedad y a la exploración del paciente. La detección del sabor dulce de la orina, la cuantificación de la glucosa en orina y después en la sangre, así como la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), promovieron cambios notables sobre la concepción de esta enfermedad y de su tratamiento.<sup>3,4</sup>

Actualmente, la hemoglobina glucosilada es la mejor prueba disponible que muestra el control glucémico del paciente con DM. Existe evidencia científica que correlaciona las complicaciones a largo plazo con los niveles elevados de HbA1c y el escaso control de este cuadro morbosos. Algunos autores<sup>5,6</sup> establecen la relación entre la hiperglucemia persistente y el riesgo de complicaciones microvasculares.

La hemoglobina A1 se relaciona estructuralmente con la hemoglobina del adulto, pero con una molécula de glucosa adherida a la valina terminal de la cadena beta. La glucosilación es un proceso irreversible, no enzimático, que depende de las concentraciones de glucosa y de la duración de la exposición de los eritrocitos a la glucosa.

Ahora bien, la HbA1 se forma continuamente durante los 120 días del eritrocito, es por ello que una simple medida de esta hemoglobina refleja el promedio de glucosa durante los últimos 3 meses; además, mide el cociente de las glucemias en ayunas y posprandial.

La hemoglobina glucosilada puede separarse en diferentes fracciones, pero la fracción HbA1c es la que mejor se correlaciona con las concentraciones altas de glucosa, cada cambio de 1% de HbA1c corresponde a una variación de 35 mg/dL de glucemia media.

## **DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS**

Históricamente, el diagnóstico de la DM se ha realizado a través de glucemias en ayunas (GA) o 2h posterior a la glucosa (2h PG). Desde el año 1922 se efectúan pruebas de tolerancia a la glucosa. Asimismo, en 1959, Fajans y Conns establecen los parámetros iniciales de diagnóstico con la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG).

Los criterios modificados por el Comité de Expertos en 1997 y revisados en el 2003, reorientaron la atención hacia la relación entre el nivel de glucemia y las complicaciones crónicas como base del diagnóstico. Además, cambiaron el principio de referencia existente de 2h PG; sugirieron reducir el punto de corte de diagnóstico a 126 o más mg/dL (7mmol/L) y recomendaron la glucemia en ayunas menor que 110mg/dL (6,1mmol/L) como examen preferido por ser más conveniente y menos costoso. De igual manera introdujeron el término glucemia alterada en ayunas (GAA) (110-126mg/dL) (6,1-7,0mmol/L) y no aconsejaron el uso de HbA1c.<sup>7,8</sup>

De hecho, en la revisión del 2003 se reduce el rango de alteración de la glucemia en ayunas a 100-126 mg/dL (5,6-7mmol/L).<sup>8</sup>

Por su parte, la Asociación Americana de Diabetes planteó que el diagnóstico de diabetes mellitus por hemoglobina glucosilada se realiza cuando la HbA1c es de 6,5 % o más, y el alto riesgo de esta afección se presenta con HbA1c de 5,7-6,4 %.<sup>9</sup>

- ¿Puede la HbA1c ser usada para el diagnóstico de diabetes mellitus?
  - Es un marcador de glucemias crónicas ampliamente utilizado (2-3 meses).
  - Es preferible un marcador de alteraciones de glucemias crónicas que agudas.
  - Correlaciona el riesgo de complicaciones microvasculares y en menor grado macrovasculares.
  
- Ventajas de la HbA1c comparada con glucemias en ayuna y 2h PG para el diagnóstico de diabetes mellitus<sup>9</sup>
  - El paciente no necesita estar en ayunas ni precisa de muestras horarias.
  - Tiene menos inestabilidad preanalítica que glucemias.
  - Posee menos variabilidad biológica que glucemias y PTG.
  - Tiene mejor índice de exposición a glucemia y al riesgo de complicaciones a largo plazo.
  - No es afectada por perturbaciones agudas durante periodos de estrés o enfermedades
  - Estandarizada y alineada a los estudios DCCT (en diabéticos de tipo I) / UKPDS (en diabéticos de tipo II); las mediciones de glucosa están menos estandarizadas.
  
- Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus<sup>9</sup>
  1. Glucemia de ayunas mayor de 126 mg/dL. Ayuno de al menos 8 horas
  2. 2h PG mayor de 200 mg/dL en prueba de PTG con 75 g
  3. A1c de 6,5 % o más. La prueba debe ser realizada por un laboratorio que utilice un método certificado por el Programa Nacional de Normalización Glycohemoglobin (NGSP, por sus siglas en inglés) o estandarizado por la prueba de control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT, por sus siglas en inglés).
  4. Glucemia mayor de 200 mg/dL al azar en pacientes con síntomas clásicos
  
- Limitaciones de la HbA1c como método diagnóstico <sup>9</sup>
  - Mayor costo
  - Disponibilidad limitada
  - Correlación incompleta entre A1c y promedio de glucemias en algunos individuos
  - Resultado desorientador en pacientes con hemoglobinopatías (Hb S, C, F Y E) y ciertas anemias (hemolíticas, ferropénicas)No es válido en mujeres embarazadas ni para el diagnóstico de DM de tipo 1. (Ante todas estas situaciones se debe continuar con glucemias en ayuna y 2h PG)
  
- Categoría de riesgo aumentado de diabetes mellitus<sup>9</sup>
  - A1c 5,7-6,4 %
  - Glucemia en ayunas: 100-125mg/dL (glucemia alterada en ayunas)
  - 2h posterior a 75 g de glucosa: 140-199 mg/dL (tolerancia anormal a glucosa)

Para las 3 pruebas el riesgo es continuo; se extiende por debajo del límite inferior del rango y comienza a ser desproporcionadamente mayor en los rangos finales altos.

- Recomendaciones a individuos con alto riesgo de diabetes mellitus (con A1c 5,7-6,4 %):<sup>9</sup>

- Deben ser informados del alto riesgo de DM y enfermedad cardiovascular.
- Aconsejar cambios estilo de vida.
- Si aumenta la HbA1c se eleva desproporcionadamente el riesgo de DM.
- Intervención más intensiva con HbA1c mayor de 6 % y otros factores de riesgo, tales como obesidad e historia familiar.

Sin lugar a dudas, resulta imprescindible que todos los pacientes con diabetes mellitus se realicen una HbA1c cada 3 meses, la cual se puede correlacionar a su vez con las glucemias realizadas por automonitoreo, aunque no resulta confiable basarse en la determinación de la glucemia en ayunas de estos afectados cada vez que acuden a sus citas de control con el fin de monitorear su glucemia. Este examen puede estar influido negativamente por una serie de factores relacionados con la adherencia del paciente y la calidad de su control por los equipos de salud.

La HbA1c ha permitido estratificar a los pacientes en categorías de riesgo para desarrollar complicaciones microvasculares, por cuanto sirve para evaluar y pronosticar su futuro, además de que ayuda a intensificar a tiempo la terapia de control de la diabetes mellitus (control glucémico), así como a identificar los casos que requieran atención especial (enfoque de riesgo).<sup>10</sup>

- Equivalencias entre hemoglobina glucosilada y glucemia en ayunas<sup>11</sup>

Hemoglobina glucosilada (%)	Glucemia en ayunas (mg/dL)
Menos de 6,5	60-110
6,5-menos de 7	111-126
7-7,9	127-180
8-9,5	181-200
Menos de 9,5	Menos de 200

En la DM de tipos 1 y 2 se recomienda su determinación (HbA1c) cada 3 meses, pues permite medir el éxito terapéutico y realizar ajustes de dosis o añadir nuevas terapias, cuando el escaso control así lo requiera.<sup>12-14</sup>

## OBJETIVOS DE LA GLUCEMIA EN ADULTOS

El descenso de la hemoglobina glucosilada por debajo de 7 % disminuye las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, y si se produce después del diagnóstico de la enfermedad, se asocia con una reducción a largo plazo de la enfermedad macrovascular.<sup>15-18</sup>

Se sugieren metas de HbA1c más estrictas (menor de 6,5 %) para individuos seleccionados, siempre que no sea por hipoglucemias importantes u otros efectos adversos del tratamiento. Esto sería más apropiado para los pacientes con DM de corta evolución, con esperanza de vida larga y sin enfermedad cardiovascular significativa.<sup>19-22</sup>

Las metas menos estrictas de hemoglobina glucosilada de 8 % pueden ser apropiadas para los pacientes con antecedentes de hipoglucemias graves, poca esperanza de vida, complicaciones microvasculares y macrovasculares avanzadas, condiciones comórbidas extensas; además, en afectados con DM de larga evolución o con dificultad para alcanzar los objetivos generales a pesar de recibir educación para el autocuidado, el monitoreo apropiado de la glucosa y la dosis efectiva de hipoglucemiantes orales o insulina.<sup>23-25</sup>

Para los pacientes controlados indebidamente es indispensable utilizar un enfoque de riesgo y establecer una buena coordinación entre los niveles de atención, según su complejidad. Cifras de HbA1c en niveles críticos o persistentemente mayores de

8 %, a pesar de cambios en el tratamiento, podrían servir como indicadores de riesgo. La HbA1c debería convertirse en una de las medidas para valorar riesgos y tener criterios acerca del uso de niveles de mayor complejidad de atención, ya sea secundaria o especializada, cuando se acompañe de complicaciones crónicas. Constituye la guía de oro para el control del paciente con DM. Su manifestación refleja la calidad de los servicios de salud, y permite establecer comparaciones en cuanto al control metabólico de los afectados, así como a la severidad del funcionamiento metabólico.<sup>26</sup>

## CONCLUSIONES

La prueba HbA1c, realizada con los equipos y estándares recomendados por la NGSP, es precisa y segura para niveles de hiperglucemia crónica; además, se correlaciona adecuadamente con riesgo de graves complicaciones. Ofrece múltiples ventajas sobre glucemias realizadas en el laboratorio. La diabetes mellitus puede diagnosticarse cuando la HbA1c es de 6,5 % o más; para confirmar este diagnóstico se debe repetir la citada prueba, excepto si el sujeto está sintomático con glucemias mayores de 200mg/dL; de no poder realizarla, se aceptan los métodos previos (GA o 2h PG). Las personas que tienen un nivel de hemoglobina glucosilada de 5,7-6,4 % poseen mayor riesgo de DM; sin embargo, para aquellas con 6 % o más esta posibilidad aumenta. En la evaluación de riesgo de un individuo deben implementarse estrategias para prevenir la evolución, sobre todo, en presencia de condiciones predisponentes e historia familiar de la citada afección.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008; 29(suppl 1):12-40.
2. Taylor SI. Diabetes mellitus. En: Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 843-93.
3. Anthony M. The evolution of diabetes knowledge in relation to the theory of scientific revolutions. *Diabetes Educ*. 2002; 28(5):688-96.
4. Eknoyan GJ. A history of diabetes mellitus, a disease of the kidneys that became a kidney disease. *Nephrol*. 2006; 19(Suppl 10):S71-4.
5. 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*. 1999; 354(9178):602.
6. 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(8): 968-83.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 1997; 27(Suppl 1):15-35.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(suppl 1):3160-7.

9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 31:S12-S54.
10. Delbert A, Fisher MD. *Endocrinology: The Quest Diagnostics Manual*. Second Edition. 1998; 113.
11. Padilla Vargas G, Aráuz Hernández AG, Sánchez Hernández G. *Guía para la enseñanza en diabetes mellitus: primer nivel de atención en salud*. Costa Rica: Inclensa; 2002.
12. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(5):528-38.
13. Kim J, Montagnani M, Kon Koh K, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888-904.
14. Prentki M, Nolan CJ. Islet Beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802-12.
15. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. "Diabetes" as described by byzantine writers from the fourth to the ninth century AD: the graecoroman influence. *Diabetologia*. 2008;51:892-6.
16. Keck FS, Duntas LH. Brunner´s missing Aha experience delayed progress in diabetes research by 200 years. *Hormones (Athens)*. 2007;6(3):251-4.
17. Festa A, Williams K, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta cell function in nondiabetic and diabetic individuals in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes*. 2006;55:1114-20.
18. Samuels TA, Cohen D, Brancati FL, Coresh J, Kao WHL. Delayed diagnosis of incident Type 2 Diabetes Mellitus in the ARIC Study. *The American Journal of Managed Care*. 2006;12:717-24.
19. González Suárez RM, Perich Amador P, Valdés Ramos E, Arranz Calzado C. Factores metabólicos asociados con la progresión hacia la diabetes mellitus en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada. *Rev Cubana Endocrinol*. 2007[citado 8 Oct 2013];18(3). Disponible en: [http://bvvs.sld.cu/revistas/end/vol18\\_3\\_07/end01307.html](http://bvvs.sld.cu/revistas/end/vol18_3_07/end01307.html)
20. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic Beta cell failure. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1756-60.
21. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(9):2992-3002.
22. Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Phil Trans R Soc B*. 2006;361:1107-21.
23. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007;28(2):187-218.
24. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(6):423-36.

25. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, et al. The prevention of type 2 diabetes. Diabetes Prevention Program Research Group, Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism. 2008;4:382-93.
26. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, Defronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. Diabetes Care. 2007;30(1):89-94.

Recibido: 20 de noviembre de 2014.

Aprobado: 5 de enero de 2015.

*Olga Lidia Pereira Despaigne*. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba.  
Correo electrónico: [olpereira@medired.scu.sld.cu](mailto:olpereira@medired.scu.sld.cu)