

Revisión del diagnóstico de la diabetes. ¿Qué aporta la hemoglobina glucosilada?

Martí Birulés Pons

Médico de familia del Centro de Salud Poblenou, Barcelona. Grupo GEDAPS de la Societat Catalana de Medicina de Família i Comunitària (CAMFIC). Miembro de la redGDPS

La diabetes es un trastorno metabólico resultado de una combinación variable de resistencia a la acción de la insulina o déficit de secreción de ésta, caracterizado por una hiperglucemia crónica capaz de dar lugar a la aparición de complicaciones micro y macrovasculares, que afectan a la calidad de vida del diabético y provocan una alta tasa de invalidez prematura y muerte.

La glucemia se comporta como una variable continua. El punto de corte o umbral diagnóstico¹ de la diabetes se basó primero en la distribución bimodal² de la glucemia en población sana y enferma, y posteriormente en la capacidad predictiva de diversos puntos de corte de la glucemia en relación con la aparición de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes, como la retinopatía.

Han sido necesarios grandes estudios epidemiológicos¹ en distintas poblaciones para decidir que el punto de corte de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) de 126 mg/dl es el más equiparable a la glucemia de 200 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 g, aunque ambos métodos no detectan a los mismos pacientes ni tienen la misma capacidad diagnóstica, ya que miden alteraciones distintas.

Los actuales umbrales diagnósticos³ se basan, pues, en su asociación al incremento de retinopatía diabética, ya que no ha sido posible identificar un umbral para las complicaciones macrovasculares que se extienden por debajo de los puntos de corte diagnósticos.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), en sus recomendaciones anuales de enero de 2010, ha revisado los criterios diagnósticos de la diabetes y ha decidido incluir la hemoglobina glucosilada (de ahora en adelante, A_{1c}) como nuevo método diagnóstico junto a los anteriores³ (tabla 1), ya que su estandarización está muy avanzada. Hasta ahora el argumento utilizado en los últimos años para rechazar la inclusión de la A_{1c} como método diagnóstico ha sido la dificultad de establecer un punto de corte único con métodos de laboratorio distintos.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de diabetes mellitus. Asociación Americana de Diabetes 2010, Organización Mundial de la Salud 2011

1. $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ^a (no requiere ayuno)
 2. Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl
 3. Glucemia a las dos horas del TTOG^b ≥ 200 mg/dl
- Dos determinaciones en días distintos con cualquiera de los tres criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico*
4. Glucemia en plasma venoso al azar ≥ 200 mg/dl y síntomas típicos, basta una sola determinación

^a HbA_{1c} estandarizada. Es más estable y específica que la glucemia basal.

^bEl TTOG se efectúa con 75 g. Su variabilidad y dificultad de uso limitan su aplicación práctica. Es el más sensible de los tres métodos. HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

En septiembre de 2007 se publicó un documento de consenso⁴ por parte de la ADA, la International Diabetes Federation (IDF), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), donde se recogieron los distintos puntos de acuerdo acerca de la estandarización global y la emisión de resultados analíticos de la A_{1c} . Entre otras medidas, se acordó utilizar el método propuesto por la IFCC para calibrar las distintas técnicas de determinación de la A_{1c} , así como emitir los resultados de A_{1c} en unidades trazables al ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (National Glycohemoglobin Standardization Program [NGSP], %) y en unidades IFCC (mmol/mol).

Las principales guías clínicas para el control del paciente diabético basan sus recomendaciones en los resultados obtenidos de los ensayos DCCT y United Kingdom Prospective Diabetes Study, por lo que es importante utilizar valores de normalidad que sean comparables con estos estudios y, por consiguiente, con las guías clínicas. Los métodos utilizados deberán tener una imprecisión (coeficiente de variación) in-

inferior al 4%, aunque el objetivo final debería ser conseguir una imprecisión inferior al 2%.

Cheng⁵ compara la GPA con la A_{1C} respecto a la prevalencia de retinopatía en población americana. El diagnóstico de retinopatía efectuado esta vez con fotografías de la retina mejoró la precisión diagnóstica. La A_{1C} fue significativamente más eficaz en discriminar retinopatía que la GPA.

Una revisión sistemática⁶ de A_{1C} y futuro riesgo de diabetes concluye que hay una fuerte asociación de carácter continuo entre la A_{1C} y el riesgo de diabetes. Las A_{1C} entre 5,5% y 6% tienen un riesgo 5-25% mayor de diabetes en los próximos cinco años. A partir de A_{1C} > 6% el riesgo es 20 veces superior a los que tienen A_{1C} < 5%.

Un reciente estudio de Colagiuri⁷ vuelve a evaluar la relación entre la glucemia y la retinopatía diabética en 44.623 individuos de 20 a 79 años de diversos países y etnias con fotografías de la retina, y obtiene una buena asociación para la GPA y la A_{1C}, pero no para la SOG. Los umbrales en relación con la curva *receiver operating characteristic* (ROC) fueron GPA > 117 mg/dl, SOG 238 mg/dl y A_{1C} > 6,4%; amplió la evidencia de la acertada decisión de incluir la A_{1C} como criterio diagnóstico y sugirió un umbral diagnóstico de la GPA inferior al actual (126 mg/dl) de 117 mg/dl o 6,5 mmol/l.

La validez de las pruebas diagnósticas de diabetes se basa fundamentalmente en su asociación con la retinopatía. Ahora bien, su fiabilidad (reproducibilidad) es distinta para cada una de ellas y va a depender de su variabilidad preanalítica, analítica y biológica.

Por otra parte, la decisión de adoptar la SOG como patrón de oro, cuando, como veremos después, no posee las propiedades necesarias para ello, ha dado lugar a una ingente cantidad de estudios de comparación con la SOG, cuyos resultados hay que leer con cautela, dadas las limitaciones que como test diagnóstico tiene la SOG, que muy pocas veces se confirma con una segunda determinación y que apenas se utiliza en la práctica clínica por sus inconvenientes, coste y tiempo (la ADA no la aconseja desde 1997). Disponemos de alternativas mejores, ampliadas hace poco con la adopción de la A_{1C}.

La variabilidad de los test diagnósticos se resume en la tabla 2.

La GPA tiene una variabilidad preanalítica (desde la extracción hasta su procesamiento) nada desdeñable, debido a la glicolisis, que provoca una disminución de la glucosa y que depende del tiempo, la temperatura ambiente (5 a 10 mg/100 ml/hora), de si la sangre total se separa en

Tabla 2: Fiabilidad de las pruebas diagnósticas de la diabetes

Test diagnóstico	Coefficientes de variación intraindividual
GB	6,4-11,4%
SOG	14,3-16,7%
A _{1C}	4,2% en personas con diabetes
A _{1C}	1,4% en personas sin diabetes

Los niveles de HbA_{1C} también predicen las complicaciones específicas de la diabetes y la mortalidad.

GB: glucemia basal; SOG: sobrecarga oral de glucosa; A_{1C}: hemoglobina glucosilada.

plasma o suero, que es más estable, y por último, del tipo de anticoagulante utilizado: los mejores son el fluoruro sódico y el oxalato potásico, que inhiben la glucolisis. La variabilidad analítica es del 4% y la biológica (depende de cada persona) del 2,9%. Estos datos, poco conocidos, ponen de manifiesto que la glucemia no es tan exacta como pensábamos.

La variabilidad analítica de la GPA es del 4% y la biológica (de cada individuo) del 2,9%. Así, la variabilidad global (analítica y biológica) de la GPA se acerca al 10%.

La variabilidad analítica de la A_{1C}⁸ es menor del 4% y la biológica es del 1,4%. Su estabilidad preanalítica es menor que la GPA. Podemos afirmar, pues, que la A_{1C}, desde el punto de vista de su variabilidad, es más precisa que la GPA y, desde el punto de vista clínico, más útil.

LIMITACIONES DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (TABLA 3)

¿Qué ocurre con los pacientes portadores de una hemoglobinopatía?

En estos casos, el analizador (HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia) de A_{1C} detecta una Hb diferente (Hb S, C, D) de la A_{1C} y hace un recálculo para intentar dar un valor de glucosilada que pueda ser útil para el seguimiento evolutivo del paciente (comparándolo con él mismo), pero no es lo bastante exacto para hacer un diagnóstico. Hay que recurrir a la GPA o a la SOG.

La hemoglobina A2 y la F no interfieren la separación de la A_{1C} con el método de HPLC considerado el patrón de referencia para el diagnóstico de la A_{1C}.

Tabla 3: Principales factores que limitan el uso de la hemoglobina glucosilada como método diagnóstico

- La accesibilidad de la A_{1C} en el mundo está limitada por su coste y la exigencia de su estandarización en unidades trazables al ensayo DCCT (NGSP, %) y en unidades IFCC (mmol/mol)
- El grado de glucosilación en la población no es homogéneo. Aumenta con la edad, con un incremento en el grupo de edad de 40 a 74 años del 0,4%³, y es variable según la raza. En la raza negra, se observan cifras más elevadas que en la blanca
- Los trastornos que afectan al recambio eritrocitario pueden causar resultados falsos, aunque en determinados casos depende del analizador utilizado

A_{1C} : hemoglobina glucosilada; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program; IFCC: International Federation of Clinical Chemistry.

¿Qué pasa con los individuos con anemia ferropénica o hemolítica? ¿Qué hemos de hacer en estos casos?

En las anemias, se produce una falsa disminución de la A_{1C} a consecuencia del recambio eritrocitario aumentado, de la disminución de la vida media de los hematíes y también por el tratamiento con hierro. Esta situación, más frecuente en los países en desarrollo, debe ser tomada en cuenta tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Se deben utilizar la GPA o la SOG para el diagnóstico, y la fructosamina para el seguimiento de estos casos.

¿Qué otras situaciones clínicas pueden interferir con la hemoglobina glucosilada?

La HPLC no interfiere con la hemoglobina carbamida ni la acetilada; por tanto, no ha de haber ningún problema con los pacientes con urea alta o en tratamiento con acetilsalicílico.

POSICIONAMIENTO DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Aunque la adopción de la A_{1C} como criterio diagnóstico se propuso ya en 1997 y era esperada por muchos de nosotros, la propuesta ha sido seguida mayoritariamente, pero ha despertado recelo y críticas por la inercia diagnóstica y las consecuencias derivadas del cambio. Las sociedades europeas (EASD), internacionales (IDF) y la Organización Mundial de la Salud han adoptado el cambio, con alguna matización (mantenimiento de la SOG) en el último caso.

A modo de ejemplo, vamos a comentar la reacción de las sociedades americanas de endocrinología en febrero de 2010 (tabla 4).

El posicionamiento⁹, aunque acepta el nuevo criterio diagnóstico, intenta acotarlo al máximo y hace afirmaciones innecesarias como que no se recomienda la A_{1C} para el diagnóstico de la diabetes tipo 1, que ya se sabe que por su presentación aguda y sintomática debe diagnosticarse mediante una sola determinación de la GPA superior a 200 mg/dl, como siempre se ha hecho. La diabetes gestacional continúa siendo la única entidad en que la SOG es imprescindible para el diagnóstico.

Más interesante es la discusión sobre si la A_{1C} ha de ser el criterio principal diagnóstico¹⁰ por sus mejores propiedades intrínsecas como test. Su falta de accesibilidad en muchas partes del mundo y su estandarización incompleta aconsejan y

Tabla 4: AACE/ACE apoya las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes para la utilización de la hemoglobina glucosilada como nuevo método disponible para el diagnóstico de la diabetes, con las siguientes recomendaciones

1. La A_{1C} debe ser considerada como un criterio adicional al diagnóstico y no como criterio principal
2. AACE/ACE sugiere continuar utilizando los criterios diagnósticos tradicionales cuando sea posible
3. La A_{1C} no se recomienda para el diagnóstico de la diabetes tipo 1
4. La A_{1C} no se recomienda para el diagnóstico de la diabetes gestacional
5. La A_{1C} puede ser engañosa en varias poblaciones étnicas (por ejemplo, afroamericanos)
6. La A_{1C} puede ser engañosa en presencia de varias hemoglobinopatías, anemia ferropénica, anemias hemolíticas, esferocitosis y enfermedad hepática y renal graves
7. AACE/ACE apoya únicamente el uso de la A_{1C} estandarizada
8. AACE/ACE no apoya el criterio de la A_{1C} para la prediabetes u otros factores de riesgo para la diabetes. AACE/ACE apoya una A_{1C} de 5,5-6,4% como test de cribado para la prediabetes, si esto conduce a la determinación de la glucemia en ayunas o al test de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico

El posicionamiento de AACE/ACE (*position statement*) se basa en los datos disponibles en febrero de 2010.

A_{1C} : hemoglobina glucosilada; AACE/ACE: The American Association of Clinical Endocrinologists/the American College of Endocrinology.

obligan a mantener la GPA y la SOG, aunque ésta última apenas se utiliza.

El Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria ha defendido desde hace varios años la utilidad de la A_{1C} junto a la GPA para el diagnóstico de la diabetes (tabla 5), pero hasta ahora no disponíamos de un umbral diagnóstico único y consensuado. Su utilidad también se extiende al cribado de población asintomática con riesgo, aunque en este caso la GPA es menos costosa, pero detecta a una población distinta. En general, la GPA es más sensible y la A_{1C} más específica.

En cuanto a los sujetos con glucemia basal alterada (110-125 mg/dl), en los que no suele hacerse la SOG y menos aún en dos ocasiones, la determinación de la A_{1C} va a ser más útil para el profesional y más fácil para el paciente.

Por último, la irrupción de la A_{1C} como criterio diagnóstico deja básicamente en la práctica clínica dos métodos diagnósticos: GPA y A_{1C} , que dan lugar a una situación intermedia entre la normalidad y la diabetes, antes llamada prediabetes, que en el caso de la A_{1C} es definida por la ADA como grupo de alto riesgo de diabetes y situada entre 5,7% y 6,4%. Este grupo, comparable a la glucemia basal alterada (GBA), no dispone aún del consenso necesario y su rango debe ser validado en cada país (en China probablemente sea más bajo).

Tabla 5: Razones que apoyan la utilización de la hemoglobina glucosilada en el diagnóstico de la diabetes⁸

- La hiperglucemia crónica es medida por la A_{1C} y no por la GPA, aunque se repita la determinación dos veces
- La A_{1C} se relaciona mejor con la enfermedad cardiovascular que la GPA
- La A_{1C} no necesita ayuno ni preparación previa (SOG)
- Las actividades como fumar, ejercicio, dieta, estrés que afectan a la glucemia, no lo hacen a la A_{1C}
- La A_{1C} tiene una estabilidad preanalítica mejor que la glucemia
- La A_{1C} tiene una variabilidad analítica similar o mejor que la glucemia
- La estandarización de la A_{1C} no es inferior a la de la glucemia
- La variabilidad biológica de la A_{1C} es menor que la de la GPA y la SOG
- La A_{1C} puede ser utilizada al mismo tiempo para el diagnóstico y el tratamiento
- En caso de anemia, hay que recurrir a la GPA

A_{1C} : hemoglobina glucosilada; GPA: glucemia plasmática en ayunas; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 1997;20:1183-97.
2. Vistisen D, Colagiuri S, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration. Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:397-403.
3. American Diabetes Association. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
4. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabetologia* 2007;50:2042-3.
5. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009;32(11):2140-1.
6. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33(7):1665-73.
7. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145-50.
8. Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care* 2011;34:s184-90.
9. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Statement on the use of hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes. *Endocr Pract* 2010;16(2):155-6.
10. Bloomgarden ZT. Perspectives on the news. A1C: recommendations, debates and questions. *Diabetes Care* 2009;32:e141-7.