



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

La hemoglobina glucosilada como criterio diagnóstico de diabetes mellitus

Glycated hemoglobin as a diagnostic criterion of diabetes mellitus

Ferran Rius Riu

Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, España
 Disponible en Internet el 6 de marzo de 2010

La publicación reciente de las recomendaciones del comité de expertos para el diagnóstico de la diabetes mellitus (DM)¹ ha provocado un debate considerable. Por supuesto, la trascendencia que tiene un cambio en los criterios diagnósticos de una enfermedad como la DM justifica de sobras la polémica suscitada, aunque la postura que finalmente ha adoptado la Asociación Americana de Diabetes (ADA)² es probable que tranquilice, por lo menos en parte, los ánimos. Vamos a analizar aquí algunas de las consecuencias, ventajas e inconvenientes que puede tener la utilización de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) para el diagnóstico de la DM, de acuerdo con la información disponible hasta la fecha, fundamentalmente desde el punto de vista clínico.

La DM está causada por la incapacidad del organismo de mantener unas concentraciones de glucosa plasmáticas dentro de la normalidad, debido a un déficit de insulina, una falta de acción de ésta o una combinación de ambos defectos. Como en la mayoría de los parámetros biológicos, la glucemia tiene una distribución normal en la mayor parte de las poblaciones humanas; esto conlleva que la definición de DM tenga que basarse en criterios arbitrarios. El establecimiento de un valor determinado se puede fundamentar en diversos criterios, pero parece lógico esperar que el diagnóstico de DM tenga relación con las consecuencias de la enfermedad y que este diagnóstico conlleve intervenciones efectivas para evitarlas.

A pesar de ser una enfermedad conocida desde la antigüedad, no fue hasta 1979 que el National Diabetes Data Group propuso los primeros criterios diagnósticos aceptados de forma general³, adoptados también por la

Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴. Estos primeros criterios utilizaban básicamente datos de poblaciones con alta prevalencia de la enfermedad, en las que la respuesta a la prueba de tolerancia oral a la glucosa es bimodal, para definir el punto de corte para el diagnóstico de la DM. En estos primeros criterios no se consideró de ninguna forma el impacto sobre las complicaciones crónicas, puesto que tampoco se disponía de la información para hacerlo.

En 1997 un grupo de expertos de la ADA reevaluó los criterios diagnósticos de la DM⁵. Esta vez sí se consideró el impacto sobre las complicaciones crónicas y los nuevos criterios propuestos se basaron principalmente en la prevalencia de retinopatía diabética en una serie de estudios epidemiológicos y utilizaban la glucemia en ayunas como base para el diagnóstico en la mayoría de los casos. La OMS adoptó estos criterios en su mayor parte, aunque se reservó un papel más importante para la prueba de tolerancia oral a la glucosa⁶. En 2003 se hizo una modificación en los límites de normalidad de la glucemia en ayunas⁷; sin embargo, la OMS⁸ no la adoptó.

La HbA_{1c} es el parámetro principal que usamos en la actualidad para definir el grado de control y los objetivos del tratamiento hipoglucemiante de la DM. Los principales estudios de intervención para la prevención de las complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad, básicamente el Diabetes Control and Complications Trial⁹ y el United Kingdom Prospective Diabetes Study¹⁰, se han centrado en este parámetro. Es decir, las evidencias de que disponemos actualmente sobre prevención de complicaciones crónicas están fundadas en la reducción de la HbA_{1c}. Por lo tanto, usar la HbA_{1c} también para el diagnóstico parece una consecuencia lógica.

Correo electrónico: frius@arnau.scs.es

La idea de utilizar la HbA_{1c} para el diagnóstico de la DM no es nueva y tiene atractivos evidentes. Hasta ahora no se había considerado un parámetro adecuado para usos diagnósticos, principalmente por la falta de estandarización y de precisión en su determinación. Los avances técnicos de los últimos años han permitido mejorar mucho la precisión hasta niveles comparables a los de la glucemia y existe actualmente también un consenso internacional que permite que los resultados se puedan comunicar de forma uniforme desde cualquier laboratorio¹¹.

Es en este contexto de una HbA_{1c} ya estandarizada y usada ampliamente para valorar el grado de control de la DM que se ha propuesto su uso como criterio diagnóstico. En el documento inicial¹ se examinan los datos disponibles y se deciden finalmente por un punto de corte para el diagnóstico de la DM que se establece en un valor de HbA_{1c} igual o superior al 6,5%. En ausencia de clínica evidente se necesita de una segunda determinación de HbA_{1c} para confirmar el diagnóstico. En los casos en que la determinación de HbA_{1c} no se pueda realizar o interpretar se mantienen los criterios previos, pero no se recomienda mezclar los distintos criterios para el diagnóstico. Los criterios para la diabetes gestacional no se modifican. No se establece una categoría intermedia para la HbA_{1c} como las que hay con la glucemia basal y la prueba de tolerancia oral a la glucosa, puesto que se considera que el riesgo de DM es un continuo y no se puede establecer un nivel de corte que diferencie poblaciones de alto y de bajo riesgo. Sin embargo, se recomienda una especial atención si la HbA_{1c} es igual o superior al 6%.

A partir de la publicación de esta propuesta han ido apareciendo diversos artículos que la comentan, con posturas más o menos favorables según los casos¹²⁻¹⁷, y también se han empezado a publicar estudios que evalúan las consecuencias que tendría la adopción de la HbA_{1c} para el diagnóstico de la DM¹⁸⁻²¹. Analizados en su conjunto, podemos decir que estos estudios recogen más o menos las mismas ventajas y limitaciones que ya se detallan en la propuesta inicial, y los distintos autores se inclinan por posturas también más o menos favorables según la importancia que les dan a unas o a otras. Lo mismo se puede decir de los estudios que comparan los distintos criterios; por ejemplo, con resultados muy parecidos unos autores hablan de una coincidencia razonable de resultados²¹, mientras otros dicen que las ventajas son limitadas¹⁹ o que la sensibilidad es limitada²⁰.

En mi opinión, muchas de las limitaciones que se imputan al uso de la HbA_{1c} para el diagnóstico de la DM tienen una importancia relativa, por lo menos teniendo en cuenta la forma en que trabajamos en general en nuestro entorno clínico. No es una situación usual que a una persona se le determine la HbA_{1c} sin tener ningún dato analítico adicional, por lo que en la gran mayoría de los casos los problemas derivados de la presencia de insuficiencia renal o hemoglobinopatías se pueden detectar fácilmente. Las diferencias entre grupos étnicos no son exclusivas de la HbA_{1c}²², aunque sería deseable tener más información sobre las diferencias que existen y si éstas son una consecuencia de distintas prevalencias de la DM y sus complicaciones, o bien están realmente relacionadas con diferencias de otro tipo. También hay diferencias relacionadas con la edad²³, con una trascendencia igualmente incierta. El coste de la determinación de la HbA_{1c} es superior al de la glucemia, pero en el contexto del clásico análisis general no creo que el

coste añadido tenga una gran relevancia dentro de nuestro sistema sanitario. Una de las limitaciones más importantes, y que ha sido uno de los aspectos que más se ha criticado, es el de las diferencias entre laboratorios en la determinación de HbA_{1c}, pero estas diferencias se deberían poder minimizar con una adecuada estandarización de los métodos.

A mi juicio, desde un punto de vista clínico, nos deberíamos centrar en las distintas combinaciones de resultados que podemos tener mediante la utilización de los distintos criterios. Las posibilidades son HbA_{1c} y glucemia diagnósticas, HbA_{1c} y glucemia no diagnósticas, HbA_{1c} diagnóstica y glucemia no diagnóstica, y HbA_{1c} no diagnóstica y glucemia diagnóstica. De las 4 posibilidades, las 2 primeras no representan ningún problema y es de esperar que éste sea el hallazgo más habitual (el 97,7% en los datos del estudio NHANES²⁰). El problema aparece con las situaciones discrepantes. En el caso de que la HbA_{1c} sea diagnóstica sin que la glucemia lo sea, creo que la mayoría nos sentiremos bastante cómodos al aceptar el diagnóstico de DM, puesto que esta HbA_{1c} elevada nos está reflejando una hiperglucemia mantenida, aunque la glucemia del mismo día sea normal. Si es a la inversa, la HbA_{1c} no diagnóstica con glucemia diagnóstica, la situación es más conflictiva. Aunque una HbA_{1c} poco elevada o normal hace pensar que el grado de hiperglucemia durante el día es modesto, resulta difícil dejar de clasificar como DM lo que hasta ahora diagnosticábamos como tal. Lo que nos hemos acostumbrado a ver es que los cambios de criterios diagnósticos tienen tendencia a ser más estrictos para facilitar un diagnóstico más precoz y en este grupo estaríamos aparentemente en una situación inversa. Sería importante, como ya se apunta en la publicación del comité de expertos¹, tener datos sobre el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los grupos en los que la glucosa y la HbA_{1c} son discordantes. En este sentido, algunos datos recientes parecen indicar que la relación entre la HbA_{1c} y la retinopatía es más estrecha que con la glucemia basal²⁴.

Las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de la DM publicadas por la ADA² parece que quieren satisfacer todas las sensibilidades y añaden la posibilidad de utilizar la HbA_{1c} como criterio diagnóstico, pero mediante el mantenimiento del resto de los criterios. A diferencia del documento inicial, se contempla la posibilidad de utilizar simultáneamente distintas formas de diagnóstico; es decir, es posible diagnosticar DM con una glucemia basal igual o superior a 126 mg/dl y una HbA_{1c} igual o superior al 6,5%, incluso mediante la utilización de una misma analítica. De esta forma, todos los casos con glucemia y con HbA_{1c} discordantes se pueden diagnosticar de DM.

Pienso que añadir el criterio diagnóstico basado en la HbA_{1c} al resto de los criterios previos puede causar alguna confusión al añadir cierta complejidad, pero no creo que realmente represente una gran dificultad. La posibilidad de utilizar los criterios basados en la glucosa y en la HbA_{1c} traerá como consecuencia un aumento en el número de diagnósticos, con todo lo que puede representar, tanto por la parte positiva como por la negativa, para el sistema sanitario. El uso simultáneo de la glucosa y de la HbA_{1c} en un mismo análisis facilitará el diagnóstico y evitará la realización de un segundo análisis en los casos en que se hayan determinado los 2 parámetros. Esta forma de diagnosticar la DM da respuesta a una situación que vemos con cierta frecuencia en la práctica diaria, en la que un paciente, probablemente con una

glucemia basal elevada previa, tiene una glucemia en nivel diagnóstico, se ha pedido también una HbA_{1c} que es elevada, pero no se la puede clasificar como DM hasta tener una segunda analítica, por pocas dudas que tuviéramos de que esta persona tenía DM. Es posible que parte del sobre coste que tendrá el aumento de determinaciones de HbA_{1c} se pueda compensar por la reducción en el número de analíticas.

Para acabar, sólo queda añadir que esperamos que estas mejoras en el diagnóstico de la DM conlleven un tratamiento más precoz y, como consecuencia, una reducción en el riesgo de complicaciones crónicas.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–34.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;S1:S62–9.
3. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039–57.
4. World Health Organization. World health organization expert committee on diabetes mellitus: Second report. Geneva, World Health Org. 1980 (Tech Rep Ser no 646).
5. 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.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Org. 1999.
7. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160–7.
8. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Org. 2006.
9. DCCT Research Group. The association between glycemic exposure and long-term diabetes complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968–83.
10. Straton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes: Prospective observational study (UKPDS 32). *BMJ*. 2000;321:405–12.
11. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. *Diabetes Care*. 2007;30:2399–400.
12. Fonseca V, Inzucchi SE, Ferrannini E. Redefining the diagnosis of diabetes mellitus using glycated hemoglobin. *Diabetes Care*. 2009;32:1344–5.
13. Borch-Johnsen K, Colagiuri S. Diagnosing diabetes—time for a change? *Diabetologia*. 2009;52:2247–50.
14. Sacks DB. The diagnosis of diabetes is changing: How implementation of hemoglobin A_{1c} will impact clinical laboratories. *Clin Chem*. 2009;55:1612–4.
15. Buse JB. Can we become victims of our own success? *Diabetes Care*. 2009;32:2140–1.
16. Gillett MJ. Guidelines review. International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Clin Biochem Rev*. 2009;30:197–200.
17. Kilpatrick E, Bloomgarden Z, Zimmet P. Is haemoglobin A_{1c} a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ*. 2009;339:1288–90.
18. Van't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A_{1c} and glucose levels in the general Dutch population. *Diabetes Care*. 2010;33:61–6.
19. Kramer CK, Araneta MRG, Barrett-Connor E. A_{1c} and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2010;33:101–3.
20. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A_{1c} and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among US adults. *Diabetes Care*. 2010;33:95–7.
21. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Mohan V, et al. Moving to an HbA_{1c} based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care*. December 15, 2009.
22. Olabi B, Bhopal R. Diagnosis of diabetes using the oral glucose tolerance test. May be inaccurate in some ethnic groups, and better tests are needed. *BMJ*. 2009;339:b4354.
23. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, et al. Effects of aging on A_{1c} levels in individuals without diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:1991–6.
24. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A_{1c} and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the US population. *Diabetes Care*. 2009;32:2027–32.