



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA CLÍNICA**

**LA UTILIDAD DE LA HbA1c PARA LA EVALUACIÓN DEL CONTROL  
Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
PATOLOGÍA CLÍNICA**

**P R E S E N T A.**

**DRA. MARCELA ELIZABETH NÚÑEZ MARTÍNEZ**

**ASESOR: DR. CLICERIO GONZÁLEZ VILLALPANDO**



**MEXICO D. F.,**

**FEBRERO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**LA UTILIDAD DE LA HbA1c PARA LA EVALUACIÓN  
DEL CONTROL Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS**

**AUTOR DE TESIS  
DRA. MARCELA ELIZABETH NÚÑEZ MARTÍNEZ  
MEDICO RESIDENTE DE PATOLOGÍA CLÍNICA**

---

**ASESOR DE TESIS  
DR. CLICERIO GONZÁLEZ VILLALPANDO  
DIRECTOR DEL CENTRO DE ESTUDIOS EN DIABETES  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
CENTRO MÈDICO ABC**

---

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PATOLOGÌA CLÌNICA  
DR. JESÙS IGNACIO SIMÒN DOMÌNGUEZ  
JEFE DE LA DIVISIÒN DE PATOLOGÌA CLÌNICA  
CENTRO MÈDICO ABC**

---

**DR. JOSÉ HALABE CHEREM  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÈDICO ABC**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios

A mis padres y hermanos por estar a mi lado en los momentos en que más los he necesitado,  
brindándome su amor y apoyo.

A Carlos Eduardo un pilar en mi vida con el que he compartido mis triunfos y derrotas.

A mis maestros por sus enseñanzas, consejos, ayuda y orientación.

A todo el personal de Laboratorio Clínico y Banco de sangre, por brindarme su conocimiento,  
ayuda y amistad.

## DEDICATORIA

*A mi hija Camila por ser el motor en vida, dándome la fortaleza para seguir adelante y sobretodo brindándome su paciencia.*

*Te amo*

Nunca consideres el estudio como una obligación,  
sino como una oportunidad para penetrar en el bello  
y maravilloso mundo del saber.

***Albert Einstein***

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	.	.	.	.	.	.	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	.	.	.	.	.	.	23
III. JUSTIFICACIÓN	.	.	.	.	.	.	24
IV. OBJETIVOS	.	.	.	.	.	.	26
V. HIPÓTESIS	.	.	.	.	.	.	27
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	.	.	.	.	.	.	28
VII. IMPLICACIONES ETICAS	.	.	.	.	.	.	34
VIII. RESULTADOS	.	.	.	.	.	.	35
IX. DISCUSIÓN	.	.	.	.	.	.	39
X. CONCLUSIONES	.	.	.	.	.	.	44
XI. SUGERENCIAS DE LOS AUTORES	.	.	.	.	.	.	45
XII. TABLAS Y GRÁFICAS	.	.	.	.	.	.	46
XIII. ANEXOS	.	.	.	.	.	.	60
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	.	.	.	.	.	.	61



## RESUMEN

**Antecedentes y objetivo.** Durante los últimos años, la Diabetes Mellitus ocupa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, por lo que se ha vuelto un tema de interés; representando una demanda importante de los servicios de salud y por lo tanto de recursos que se espera sean aun mayor dado el creciente número de casos registrados. El objetivo de este estudio fue caracterizar los niveles de la HbA1c en los pacientes con diagnóstico de DM Tipo 2 de la población del Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México durante la fase 2008, así como analizar la eficacia de la HbA1c como prueba diagnóstica mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y el área bajo la curva de la gráfica ROC (Receiver Operating Characteristic).

**Material y métodos.** Estudio transversal anidado en una cohorte. Se definieron tres etapas de la siguiente manera: *Etapas 1.* Inicia en el 2007 con el fin de recontactar a todos los participantes del estudio durante la etapa inicial, se les hace la medición de HbA1c en la 4ª fase de evaluación. *Etapas 2.* Análisis estadístico, se realizó el análisis descriptivo mediante medidas de frecuencia y de tendencia central (medias, medianas y desviaciones estándar). Se realizó prueba t de Student de comparación de medias para las variables continuas, las variables categóricas se compararon mediante prueba de Ji cuadrada con los mismos niveles de significancia descritos previamente. Se realizó correlación de Pearson ( $r$  y  $r^2$ ) entre la glucosa plasmática en ayuno y la CTGO vs la HbA1c.

Se calculó la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de diabetes de la glucosa en ayuno vs la HbA1c teniendo como estándar de oro la glucosa en ayuno y la curva de tolerancia oral a la glucosa. Se graficaron en curvas ROC (Sensibilidad Vs. 1-Sensibilidad). *Etapas 3.* Revisión sistemática de la literatura.

**Resultados.** *Etapas 1 y 2.* La muestra total incluyo 1174 sujetos, de los cuales el 75.6% (888 sujetos) tienen el reporte de la CTGO y 1171 sujetos tienen reporte de HbA1c (99.7%), la proporción de valores perdidos de HbA1c no medida es de 0.25% (n=3). La media de la edad de la población fue de 62.9 con un rango de (48-88 años); con respecto al género, la distribución fue: 711 (60.56%) género femenino, género masculino 463 (39.44%). *Etapas 3* la prevalencia de DM tipo 2 en los estudios llama la atención, en el estudio realizado por Ahmed Marion et col reporta una prevalencia de 67% para su población objeto de estudio, mientras que la prevalencia en nuestra población está por arriba de la reportada por Aguilar-Salinas Carlos et col. estudio realizado en población mexicana. Todos los estudios obtuvieron resultados estadísticamente significativos ya que reportaron  $p < 0.05$  y  $p < 0.0001$  al correlacionar los resultados de glucosa plasmática en ayuno y HbA1c, en nuestro estudio encontramos también una correlación estadísticamente significativa con una  $p < 0.0001$ .

**Conclusiones.** Actualmente, el costo de HbA1c es superior que la glicemia en ayunas, pero los beneficios adicionales de la HbA1c en la predicción de complicaciones clínicas pueden hacer de está un análisis costo-beneficio efectivo.

## I. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años la Diabetes Mellitus (DM) ocupa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, se ha vuelto un tema de interés, debido a los cambios demográficos y epidemiológicos que se presentan. El descenso de la mortalidad infantil y las enfermedades infectocontagiosas se han mezclado con estilos de vida poco saludables (sedentarismo, aumento en el consumo de carbohidratos, tabaquismo, entre otros) dando como resultado el aumento de enfermedades crónico-degenerativas, las cuales se han convertido en una de las principales causas de muerte en México<sup>1</sup>. Estas enfermedades, como la Diabetes Mellitus tipo 2 constituyen una condición de vida para quienes la padecen, representan una demanda importante de servicios de salud y por lo tanto de recursos que se espera sean aun mayor dado el creciente número de casos registrados<sup>2,3</sup>.

La fuente de investigación para este estudio es; “El Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México” (EDCM)<sup>4</sup>, fue diseñada para caracterizar prevalencia, incidencia y la historia natural de la diabetes, hipertensión<sup>5</sup>, dislipidemia<sup>6</sup>, obesidad, sedentarismo y otros factores de riesgo cardiovascular<sup>7,8</sup>, en población urbana de nivel socio-económico bajo. El sitio de esta investigación está ubicado en la Delegación Álvaro Obregón del Distrito Federal. Anexo1.

El diagnóstico de diabetes se hizo bajo autoreporte en la medición basal y curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), en las subsecuentes se hizo mediante glucosa en ayuno por lo que en la muestra se tienen diabéticos conocidos y no diabéticos; a todos los participantes se les otorgó por escrito el consentimiento informado.

Para fines de este estudio se analizó la fase final de seguimiento (2009), que incluye medición de: HbA1c, glucosa plasmática en ayuno y curva de tolerancia oral a la glucosa. Al inicio, el área tenía una población de 15 532 habitantes. Se designaron elegibles a todos los hombres y mujeres no embarazadas que residían permanentemente en la zona y que, en el momento de la entrevista domiciliaria tenían entre 35 y 64 años de edad. Se identificaron 3 505 (22.5%) sujetos elegibles, de estos, se entrevistó a 3 319 (94.7%) y se examinó a 2 282 (65.1%) participantes. En la segunda evaluación (1993-94) se entrevistaron 2 055 y se examinaron a 1 773 participantes (717 hombres y 1 056 mujeres). En la tercera evaluación (1997-1998), se logró entrevistar a 2 093 sujetos y examinar a 1 594 (647 hombres y 947 mujeres). En la cuarta evaluación (2009) se entrevistaron a 1 408 participantes y se examinaron a 1 174 (462 hombres y 712 mujeres). El protocolo de las entrevistas y los exámenes clínicos compartió muchos aspectos a lo largo de todo el estudio. En algunas fases se incluyeron nuevos aspectos pertinentes tanto en las entrevistas como en los estudios de laboratorio. Figura 1

### **Aspectos históricos de la Diabetes Mellitus**

A través del tiempo varios investigadores han participado de manera importante y crucial en el descubrimiento, manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento de la enfermedad, por lo que esto ha traído como consecuencia un gran aporte a la ciencia. La primera referencia a la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers encontrado en 1862 en Tebas (hoy Luxor)<sup>9</sup>. La antigua literatura hindú en los Vedas describe que la orina de los diabéticos era pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas.

Apolonio de Memphis acuñó el término de diabetes (a partir de Día = Día " a través" y Betes = "pasar") para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria, creía que era una forma de hidropesía. Por otro lado Galeno pensaba que la diabetes era una enfermedad muy rara. Paracelso (1491-1541) escribió que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina.

Sin embargo, la primera referencia en la literatura médica occidental de una "orina dulce" en la diabetes se debe a Thomas Willis (1621-1675). Willis escribió que "antiguamente esta enfermedad era bastante rara pero en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos a menudo".

La figura más sobresaliente de la medicina clínica del siglo XVII fue Thomas Sydenham (1624-1689), el especuló que la diabetes era una enfermedad sistémica que aparecía por una digestión defectuosa que hacía que parte del alimento tendría que ser excretado en la orina. En el Siglo XVIII Mathew Dobson (1725-1784) médico inglés hizo por primera vez estudios en grupos de pacientes e informó que estos tenían azúcar en la sangre y en la orina y describió los síntomas de la diabetes.

John Rollo (1700) publicó sus observaciones sobre dos casos diabéticos, describiendo muchos de los síntomas y el olor a acetona (que confundió con olor a manzana). También es de esta época la observación de Thomas Cawley en 1788 de que la DM tenía su origen en el páncreas, " *por ejemplo por la formación de un cálculo*" lo que quedó como hipótesis.

En el siglo XIX, Claude Bernard (1813-1878) realizó importantes descubrimientos como la observación de que el azúcar que aparece en la orina de los diabéticos había estado almacenada en el hígado en forma de glucógeno. En 1869 Paul Langerhans mientras que trabajaba en su tesis doctoral, observó unos racimos de células pancreáticas bien diferenciadas de las demás y que podían ser separadas de los tejidos de los alrededores. Langerhans, se limitó a describir estas células sin entrar a tratar de averiguar cuál era su función. Hubo que esperar hasta 1893, fecha en la que un médico belga, Eduard Laguesse, sugirió que estos racimos de células, que él había llamado "islotos de Langerhans" constituían la parte exocrina del páncreas. Sus ideas fueron continuadas por Jean de Meyer quien denominó "insulina" a la sustancia procedente de los islotes (en latín islote se denomina "ínsula") que debía poseer una actividad hipoglucemiante pero que todavía era hipotética. La insulina fue descubierta en el verano de 1921 por Sir Frederick Grant Banting como consecuencia de una serie de experimentos realizados en la cátedra del Prof. John J. R. MacLeod. Sin embargo Charles Best, estudiante de medicina fue el encargado de aislar la presunta proteína. Como consecuencia de este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina.<sup>10,11</sup> Desde entonces hasta la actualidad han venido surgiendo nuevos descubrimientos en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la Diabetes. Tabla 1

### **Definición**

La DM, es una enfermedad crónica degenerativa, no infecto-contagiosa, incurable, pero controlable; caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la acción de la

insulina, la secreción de insulina, o ambos. La hiperglucemia crónica en la diabetes se asocia con daños a largo plazo, la disfunción y el fracaso de diferentes órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y los vasos sanguíneos. Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de esta entidad. Estos van desde la destrucción autoinmune de las células del páncreas con la deficiencia de insulina como consecuencia de anomalías que resultan en la resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en hidratos de carbono, grasas y metabolismo de las proteínas en la diabetes es debido a la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana <sup>2</sup>.

La deficiencia de la insulina es resultado de la secreción inadecuada de esta hormona y disminución en la respuesta de los tejidos a la insulina en uno o más puntos de las vías complejas de la acción hormonal, que frecuentemente coexiste en el mismo paciente. Los síntomas de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces polifagia, visión borrosa; deterioro del crecimiento y la susceptibilidad a ciertas infecciones. La cetoacidosis y el coma hiperosmolar se presentan como consecuencia de un mal control que pone en peligro la vida del paciente. Las complicaciones a largo plazo incluyen retinopatía con pérdida potencial de la visión; nefropatía que conduce a la insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en los pies, amputaciones, y pie de Charcot, neuropatía gastrointestinal, genitourinaria, síntomas cardiovasculares así como disfunción sexual<sup>2</sup>. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de aterosclerosis cardiovascular, periférica, y enfermedad cerebrovascular. La hipertensión y las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas son a menudo en personas con diabetes.

La gran mayoría de los casos de diabetes se dividen en dos grandes categorías etiopatogénicas (discutido en mayor detalle más adelante). Diabetes tipo 1, la causa es una deficiencia absoluta de la secreción de insulina. Las personas con mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo pueden ser identificados por las pruebas serológicas de un proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos y por marcadores genéticos. El otro tipo, mucho más frecuente, la diabetes tipo 2, es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una compensación insuficiente de la insulina en la respuesta secretora.

En esta última categoría, un grado de hiperglicemia asintomático puede estar presente durante un largo período de tiempo antes de hacer el diagnóstico de diabetes. Durante este periodo asintomático es posible demostrar una anomalía en el metabolismo de los hidratos de carbono al realizar estudios de laboratorio como HbA1c, glucosa en ayunas o después de un desafío con una carga oral de glucosa<sup>12</sup>. Los efectos de la DM incluyen daños a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos. Clínicamente se presenta con síntomas característicos como sed, poliuria, visión borrosa y pérdida de peso. En su forma más severa, cetoacidosis o un estado no-hiperosmolar cetónico que pueden desarrollar y llevar a estupor, coma y, en ausencia de tratamiento eficaz, la muerte. A menudo, los síntomas no son graves, o pueden estar ausentes, por lo que la hiperglicemia puede estar presente durante largo tiempo antes de que se haga el diagnóstico.

Estudios recientes mostraron que en el año 2000 se presentaron 171 millones de personas en el mundo con diabetes y se prevé que aumente a 366 millones en 2030<sup>13</sup>.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) encontró que para el 2002 los costos para pacientes diabéticos oscilaron entre 132 mil millones, y se espera que para el 2020 estén por encima de 192 mil millones dólares<sup>14</sup>.

### **Clasificación de Diabetes Mellitus**

Los nuevos criterios para el diagnóstico y clasificación de la DM fueron desarrollados casi simultáneamente por un comité de expertos de la ADA y por un comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La clasificación de DM se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente incluye la posibilidad de describir la etapa de su historia natural en la cual se encuentra la persona. Esto se describe gráficamente como una matriz donde en un eje figuran los tipos de DM y en el otro las etapas.

La clasificación de DM contempla cuatro grupos:

- Diabetes tipo 1 (DM1)
- Diabetes tipo 2 (DM2)
- Diabetes gestacional (DMG)
- Otros tipos específicos de diabetes

### **Diabetes Mellitus 1**

Esta forma de diabetes, representa sólo del 5 al 10% de las personas que padecen diabetes, antes conocidas con los términos de diabetes insulino-dependiente o diabetes juvenil. El mecanismo de la deficiencia en la secreción de insulina se debe a destrucción autoinmune de las células beta del páncreas.



Los marcadores de la destrucción inmune de las células son los autoanticuerpos contra las células de los islotes, autoanticuerpos contra la insulina, autoanticuerpos contra GAD (GAD65) y los autoanticuerpos a la tirosina fosfatasa IA-2 y IA-2. Uno o por lo general más de estos autoanticuerpos están presentes en 85 al 90%. Además, la enfermedad tiene una fuerte vinculación con los genes HLA DQA y HLA DQB y es influenciado por los genes HLA DRB. Estos alelos HLA-DR/DQ pueden ser predisponentes o de protección.

En esta forma de diabetes, la tasa de destrucción de las células es muy variable, siendo rápido en algunas personas (principalmente niños y adolescentes) y lenta en otros (principalmente adultos). Algunos pacientes, especialmente los niños y adolescentes, pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad. Otros sobre todo adultos, pueden mantener la función de la célula residual suficientemente bien, para evitar la cetoacidosis durante muchos años, estas personas eventualmente se vuelven dependientes la insulina para sobrevivir y están en riesgo de presentar cetoacidosis. En esta última etapa de la enfermedad, la secreción de insulina es escasa o nula, se manifiesta por niveles bajos de péptido-C.

La destrucción autoinmune de las células tiene múltiples predisposiciones genéticas y también está relacionado con factores ambientales que aun están mal definidas.

Estos pacientes también son propensos a otros trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, enfermedad celiaca, hepatitis autoinmune, mistenia gravis y anemia pernicioso. La mayoría son de origen africano o de ascendencia asiática.

Por lo tanto, cuando es posible medir anticuerpos tales como anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), antitirosina fosfatasa (IA-2) y antiinsulina; su detección permite subdividir la DM1 en: autoinmune o idiopática.

## **Diabetes Mellitus 2**

Esta forma de diabetes, representa del 90 al 95% de las personas con diabetes, antes denominado no insulino-dependiente o diabetes del adulto, comprende a las personas que tienen resistencia a la insulina y por lo general tienen relativa (no absoluta) deficiencia de insulina, al menos inicialmente, y a menudo durante toda su vida, no necesitan tratamiento de insulina para sobrevivir. Probablemente existen diferentes causas de este tipo de diabetes. Aunque la etiología específica no se conoce, la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas no se produce, y los pacientes no tienen alguna de las otras causas de la diabetes.

La mayoría de los pacientes con esta forma de diabetes son obesos, y la obesidad por sí misma causa cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos, en peso pueden tener un mayor porcentaje de grasa corporal distribuidos principalmente en la región abdominal. La cetoacidosis rara vez se produce de forma espontánea en este tipo de diabetes, cuando se ve por lo general se plantea en asociación con el estrés de otra enfermedad tales como la infección.

Esta forma de diabetes con frecuencia no se diagnostica por muchos años porque la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y en las primeras etapas a menudo no es lo suficientemente grave como para que el paciente note cualquiera de los síntomas clásicos

de la diabetes. Sin embargo, estos pacientes están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares.

Considerando que los pacientes con esta forma de diabetes pueden tener niveles de insulina normal o elevada, con niveles de glucosa en sangre elevados. Por lo tanto, la secreción de insulina es deficiente en estos pacientes e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina puede mejorar con la reducción de peso y/o tratamiento farmacológico, pero rara vez se recupera a la normalidad. El riesgo de desarrollo de este tipo de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre más frecuentemente en las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) previa y en los individuos con hipertensión o con dislipidemia, y su frecuencia varía en los diferentes grupos raciales/subgrupos étnicos. A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética, más que la forma autoinmune de la diabetes tipo 1. Sin embargo, la genética de este tipo de diabetes es muy compleja y no claramente definida.

### **Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).**

Durante muchos años, se ha definido como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o reconocimiento por primera vez durante el embarazo y no excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa no reconocida pueda ser anterior o ha iniciado de forma concomitante con el embarazo.

Esta definición facilita una estrategia uniforme para la detección y la clasificación de DMG, pero sus limitaciones fueron reconocidas por muchos años. A medida que la epidemia actual ha aumentado en cuanto a obesidad y diabetes tipo 2 en mujeres en edad

reproductiva, el número de mujeres embarazadas diagnosticadas con diabetes tipo 2 como consecuencia ha incrementado.

El diagnóstico de DMG se hace con 75 gr curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG). Anteriormente las recomendaciones eran realizar CTOG en todos los embarazos para descartar DMG. Sin embargo, hay ciertos factores que colocan a un determinado número de mujeres con bajo riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa durante el embarazo<sup>15</sup>. Este grupo de bajo riesgo comprende a menores de 25 años de edad, peso corporal normal, sin antecedentes familiares (es decir, de primer grado) para diabetes, sin antecedentes de glucosa anormal, que no sean miembros de un grupo étnico/racial con una alta prevalencia de la diabetes (por ejemplo, los hispanos estadounidenses, indígenas americanos, asiático-americanos, afro-americanos, islas del Pacífico). La evaluación del riesgo para DMG debe ser a cabo en la primera visita prenatal <sup>16</sup>.

Las mujeres con características clínicas compatibles con un alto riesgo de DMG<sup>17</sup> (obesidad, historia personal de DMG, glucosuria o un fuerte historial familiar de diabetes) deben someterse a pruebas de glucosa tan pronto como sea posible. Si son negativas deben ser examinadas nuevamente entre las 24 y 28 semanas de gestación <sup>18</sup>.

Por otro lado, después de las deliberaciones en 2008-2009 de la Asociación Internacional de la Diabetes, con varios representantes de organizaciones de obstetricia, junto con la ADA recomiendan que las mujeres con alto riesgo de cursar con DMG en su primer visita prenatal hacer diagnóstico en base a los criterios que se enumeran en la tabla 2. Aproximadamente el 7% de todos los embarazos (1 a 14%, dependiendo de la población

estudiada y las pruebas de diagnóstico empleados) son complicados por DMG, resultando en más de 200.000 casos al año <sup>19</sup>.

Existen más tipos de diabetes que se comentan en la tabla 3.

### **Diagnóstico**

Para el diagnóstico de DM se pueden utilizar cualquiera de los siguientes criterios establecido por la OMS<sup>20</sup>.

1. Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

2. Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl (7 mmol/l). En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.

3. Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de glucosa durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG).

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los numerales dos y tres. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de DM, es aconsejable hacer controles periódicos hasta que se aclare la situación. En estas circunstancias el clínico debe tener en consideración factores adicionales como edad, obesidad, historia familiar, comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica.

### **Curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO)**

Esta es una prueba que mide la capacidad que tiene el organismo para metabolizar la glucosa, de manera que en los sujetos con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, esta capacidad se encuentra alterada, y en el caso particular de los sujetos con DM2, esta capacidad se encuentra disminuida. La CTGO, consiste en lo siguiente: Después de un ayuno de 10 a 12 horas, se obtiene del sujeto bajo estudio, una muestra de sangre en ayunas para determinar la glucemia. De acuerdo con el criterio del Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (ECD/CDM) <sup>21</sup>, si el valor de glucemia en ayunas es igual o mayor a 126 mg/dl, se diagnostica Diabetes Mellitus y la realización de la prueba está contraindicada. Si la glucemia en ayunas es menor de 126 mg/dl, entonces se le administrará al paciente una carga de glucosa, (75 gramos de glucosa disueltos en 250 ml de agua), y posteriormente, se toman muestras de sangre a intervalos regulares de tiempo, de acuerdo con alguno de los muestreos convencionales:

Una muestra cada hora hasta las dos horas (tres muestras), o en el mejor de los casos, una muestra basal y a las 2 horas (2 muestras). Si la glucemia en la muestra de las dos horas es igual o superior a los 200 mg/dl, se diagnostica DM <sup>21</sup>.

Finalmente, con los valores de concentración de glucosa y tiempos obtenidos, se dibuja una gráfica que generalmente se representa como una curva.

Por décadas el diagnóstico de diabetes ha sido basado en criterios de glucosa plasmática en ayunas o bien curva de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 gr. En 1997 el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus, revisó los criterios de diagnóstico utilizando la asociación observada entre los niveles de glucosa

plasmática en ayunas y la presencia de retinopatía como el factor clave que permita identificar el umbral de los nivel de glucosa.

Los niveles hemoglobina A1c (HbA<sub>1c</sub>) reflejan el nivel promedio de glucosa en sangre durante un periodo de 2 a 3 meses de tiempo, la prueba presenta un factor fundamental en el manejo de pacientes con diabetes ya que se relaciona adecuadamente con las complicaciones vasculares. Las pruebas para la determinación de HbA<sub>1c</sub> tienen el objetivo de normalizar criterios y técnicas, de manera que sus resultados puedan aplicarse uniformemente en tiempo y en toda población. En la reunión mas reciente del comité internacional de expertos tras una amplia revisión sobre los diferentes estudios que se han hecho en relación a la HbA<sub>1c</sub>, la evidencia epidemiológica recomienda el uso de HbA<sub>1c</sub> para el diagnostico de diabetes con punto de corte  $\geq 6.5\%$ , el que es aceptado por la ADA <sup>22</sup>. El punto de corte  $\geq 6.5\%$  está relacionado con la prevalencia de retinopatía al igual que con la glucosa plasmática en ayunas y 2h de curva de tolerancia oral a la glucosa<sup>22</sup>. La prueba debe realizarse de acuerdo a los estándares establecidos por el Programa Nacional de Estandarización para la Hemoglobina Glucosilada.

El uso de esta prueba presenta ventajas sobre la glucosa plasmática en ayunas debido a que no requiere de ayuno. Sin embargo existen desventajas como en cuanto al elevado costo lo que limita el uso en determinadas regiones. Además, el nivel de HbA<sub>1c</sub> puede ser engañoso en pacientes con ciertas formas de anemia y más aún con hemoglobinopatías, relacionado con la distribución étnica o geográfica. En pacientes con anemia por deficiencia de hierro, anemias hemolíticas el diagnostico de diabetes se hace en base a la glucosa plasmática.

Los criterios establecidos por la OMS para el diagnóstico de glucosa siguen siendo válidos. Estos incluyen la glucosa plasmática en ayunas y 2-h PG. Además, los pacientes con signos y síntomas de hiperglucemia grave pueden seguir siendo diagnosticado con glucosa al azar o glucosa en plasma  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L). Es probable que en tal caso, el profesional de la salud mida HbA<sub>1c</sub> como parte de la evaluación inicial de la diabetes y que en la mayoría de los casos, se encuentre por encima del punto de cohorte para el diagnóstico de la diabetes.

### **Hemoglobina glucosilada**

#### **Breve historia de la hemoglobina glucosilada**

En 1962 Huisman y col. realizando un estudio de electroforesis de hemoglobina en cuatro pacientes con DM observaron un incremento en una de las fracciones menores de la hemoglobina, que atribuyeron en forma inicial a la ingestión del hipoglucemiante oral tolbutamida, pero los intentos para reproducir in vitro este fenómeno no fueron exitosos<sup>23</sup>. Por otro lado en la Universidad de Cambridge, Samuel Rahbar, durante un estudio para detectar hemoglobinopatías anormales en 1,200 pacientes, se percató que dos pacientes con antecedentes de DM mostraban un movimiento anormal en una de las fracciones de la hemoglobina lo que le llamo la atención y lo incluyó en su reporte final.

Para 1968 se estudiaron a 47 personas con antecedentes de DM con mal control glucémico. El hallazgo encontrado fue una banda anormal que la denominaron “componente diabético” de la hemoglobina. En estudio posteriores se demostró que este componente presenta características cromatografías muy similares a la hemoglobina



glucosilada (HbA1c), el cual es un componente menor de la hemoglobina descrita en firma inicial por Schek y Choeder en 1961<sup>24</sup>. Tabla 4.

### **Hemoglobina Glucosilada**

La localización de la hemoglobina es en los hematíes, está formada por 3 tipos de hemoglobinas: hemoglobina A, hemoglobina A2 y hemoglobina F.

La hemoglobina más abundante es la A, representando el 97%. Esta fracción de la hemoglobina se subdivide en varias fracciones menores: HbA1<sub>a</sub>, HbA1<sub>b</sub> y HbA1<sub>c</sub>, las cuales se diferencian entre sí de acuerdo a la velocidad de movimiento durante el proceso de electroforesis.<sup>25</sup>

La HbA1<sub>c</sub> es una heteroproteína, producto de una reacción lenta, no enzimática e reversible y está directamente relacionada con la adición de glucosa a los grupos valina-terminales de las cadenas β de la hemoglobina. En esta condensación, estas bases de Schiff sufren una reestructuración del doble enlace del tipo Amadori, formándose una cetoamina estable.

Los niveles de equilibrio de los productos tipo Amadori y base Schiff se alcanzan en semanas y horas respectivamente. Esta reacción, como hemos dicho no es enzimática y es dependiente del tiempo de contacto y de la concentración de glucosa a la que esté expuesto el hematíe.<sup>26</sup>

Por otro lado el término glucación o glucosilación se define como la unión de carbohidratos libres a las cadenas carbonadas con funciones acidas en el carbono 3 y 4 lo que se traduce a la parte de la hemoglobina que se encuentra en contacto directo con la glucosa. Aproximadamente un 5% de la HbA sufre glucosilación post-traslacional que

origina la unión de azúcares a los residuos de serina, aspargina y lisina. La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los eritrocitos humanos; se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina, de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa: a mayor glucemia, mayor glucosilación de la hemoglobina<sup>27</sup>. Figura 2

Existe una relación directa entre HbA1c y el promedio de glucosa sérica por que la glucosilación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no enzimático, que ocurre durante los 120 días de vida media del hematíe; esto explica que se piense que la HbA1c representa un promedio de la glucemia en las últimas 6 a 8 semanas. Los resultados descritos por Fitzgibbon en 1976 mostraron que las concentraciones de HbA1c se incrementan conforme el hematíe envejece. En los pacientes diabéticos el incremento es significativamente mayor, en comparación con pacientes sanos, esto debido básicamente a que los niveles de glucosa son mayores<sup>27,28</sup>. La HbA1c no representa las concentraciones de glucosa durante los 120 días que tarda el proceso de glucosilación.

Más aun, todo parece indicar que los cambios recientes en la glucemia del paciente se encuentran sobrerrepresentados en la hemoglobina glucosilada por que los modelos teóricos y los estudios clínicos sugieren que un paciente tendrá 50% de su HbA1c formada en el mes previo a la toma de muestra; 25% en el mes previo a esto y 25% restante en los meses dos y cuatro<sup>29</sup>. La estandarización de las concentraciones de la hemoglobina glucosilada ha mejorado de manera considerable desde sus inicios en 1977 en los laboratorios clínicos.

En aquel entonces el método utilizado mostraba una pobre precisión y no existían calibradores o materiales adecuados para realizar un buen control de calidad, por lo que pronto se hizo aparente la diferencia significativa en los resultados producidos por diferentes laboratorios. Era evidente que la disparidad en los resultados se debía a la gran gama de métodos utilizados; por lo que comparar los resultados entre los distintos laboratorios era imposible<sup>30</sup>.

Peterson y col, fueron los primeros en intentar estandarizar las concentraciones de HbA1c; sin embargo, posterior a la publicación del estudio DCCT en 1993 uno de los objetivos principales de varios científicos fue realizar una estandarización internacional<sup>31</sup>.

La correlación entre las concentraciones de hemoglobina glucosilada y las complicaciones crónicas demostrados en el DCCT y posteriormente en el UKPDS, mostro la necesidad de medir la HbA1c, porque sus resultados se correlacionaban con el riesgo de las complicaciones crónicas; sin embargo en 1993, al final del DCCT los métodos disponibles para medir la HbA1c no estaban estandarizados entre los diferentes laboratorios, resultando difícil para el clínico y los paciente extrapolar los resultados a las metas señaladas en el DCCT<sup>32</sup>.

Los estudios que han establecido las metas para la prevención de complicaciones crónicas en la diabetes son los realizados por la DCCT y el UKPDS donde utilizan HbA1c para estimar el control de la glucemia.

La falta de estandarización derivó que varios países realizaran su propio programa de estandarización. En Estados Unidos, Japón y Suecia; una característica que compartían los programas nacionales es que no existía un sistema de referencia de materiales y de

procedimientos de medición que fueran universalmente reconocidos y que pudieran comparar los resultados de HbA1c a nivel global. La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) estableció un grupo de trabajo para reparar un sistema de referencia internacional. Desarrolló un método que mide específicamente la concentración de una sola especie molecular de HbA1c. Como resultado de este incremento en la especificidad los resultados obtenidos fueron diferentes en comparación con los sistemas utilizados hasta ese momento. Esto generó un debate acerca de cómo deberían interpretarse estos resultados. No fue sino hasta mayo del 2007, a través de un consenso, se establecieron los siguientes parámetros aprobados por la ADA, Asociación Europea para Estudio de Diabetes (EASD), Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC): El método de la Federación Internacional de Química Clínica es el único válido para llevar a cabo la estandarización, los resultados de la hemoglobina glucosilada deben comunicarse y expresarse utilizando las unidades mmol/mol, junto con las que se utilizan en la actualidad en porcentaje (%)<sup>30,33</sup>.

Dado que la glicosilación de las proteínas es la principal anomalía fisiopatológica en la DM tanto desde el punto de vista de la microcirculación como de las complicaciones neurológicas, la prueba de la hemoglobina glucosilada HbA1c ha sido recomendada por la ADA para el diagnóstico de DM, basada sobre todo en su demostrada asociación con las enfermedades microvasculares. En comparación con la glucemia ayunas, la Hb1Ac tiene varias ventajas como prueba de diagnóstico: tiene mayor capacidad de repetición, no requiere ser evaluada en ayunas y es el análisis preferido para el control de la glucosa.

## **Metodología para la determinación de HbA1c**

### **Cromatografía**

Estos métodos son los más comúnmente utilizados. Incluyen grandes macrocolumnas para determinar HbA1c y microcolumnas que habitualmente miden HbA1c, así como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) que determina HbA1c. La medición, precisa de HbA1c estable fue posible sólo después de la eliminación de HbA1c lábil a través de un pre tratamiento. En este ensayo, la parte estable (EA1c) y lábil (LA1c) son separadas en el cromatograma, sin pre tratamiento manual, lo que permite una medición precisa de la forma estable de la HbA1c.

Para realizar la medición de la HbA1c, se realiza la hemólisis de la muestra (50 µL de muestra + 150 µL de solución A) dentro de un tubo de ensayo y posteriormente se coloca en el carrusel que se encuentra en la parte superior del analizador. La separación se logra mediante la utilización de las diferencias en la interacción iónica entre el grupo de intercambio catiónico en la superficie de resina de la columna y los componentes de la hemoglobina. Las fracciones de la hemoglobina (A1c, A1b, M, LA1c, SA1c, A0 y H-Var) son posteriormente retirados del material de la columna a paso de elución racional utilizando amortiguadores a diferentes concentraciones de sal.

Los componentes de la hemoglobina pasan a través de la celda de flujo fotométrico donde son separados y medidos en el analizador (absorbancia a 415 nm). El análisis se integra y reduce a datos en bruto, y luego se calcula el porcentaje relativo de cada fracción de la hemoglobina. El examen se lleva a cabo en un tiempo máximo de cinco minutos. El coeficiente de variación del estudio es de 0.193 %.

Hay que tener en cuenta que estas pruebas pueden estar interferidas por una serie de circunstancias como por ejemplo la uremia por la formación de hemoglobina carbamylada o el alcoholismo puesto que se forma HbA-A producida por la adicción de acetaldehído a la hemoglobina, por otro lado en el embarazo, talasemias y otras hemoglobinopatías se forma hemoglobina fetal que se separa unida a la HbA1c; lo que nos da resultados falsamente elevados. Por el contrario, en casos de hemoglobinas que emigran lentamente como es el caso de anemia de células falciformes HbS y HbC aunque se glucosilen no son medidas por técnicas de cromatografía, dando valores falsamente bajos.

### **Electroforesis**

Este método incluye enfoque isoeléctrico en geles de poliacrilamida (da amplia separación de los componentes de la hemoglobina) y electroforesis en gel agar (mide solo HbA1 y requiere personal especializado y un densitómetro exacto).

También requieren separación previa de la fracción lábil y a pesar de su precisión no se emplean mucho por lo complicado de su realización.

### **Químicos**

Estos métodos comprenden las técnicas colorimétricas, fluorométricas y de cromatografía de afinidad. Son especiales para la cetoamina estable, no precisando separar antes la fracción lábil. Miden la hemoglobina glucosilada total, incluyendo los residuos glico en los grupos épsilon amino y en los amino-terminales de las cadenas  $\beta$  y  $\alpha$ .

Es importante reconocer y recordar que el proceso de la glucosilación de las proteínas ocurre también en la población normal, aparentemente sana, ya que forma parte del

proceso natural de envejecimiento, y también que aun con cifras de glicemia entre 110 y 126 mg/dL ya se encuentra la HbA1c > 6.5.% por arriba de lo normal.

Como se puede observar, resulta conveniente emplear la prueba HbA1c ya que con ello se ganará mucho en especificidad y confiabilidad diagnóstica, lo que a mediano y largo plazo puede tener muchos beneficios en el paciente y sobre los costos en la atención de la salud.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente en el mundo se está planteando la posibilidad de utilizar la HbA1c como prueba para establecer el diagnóstico DM, ya que hasta el momento este se realiza de acuerdo a lo recomendado por la OMS con glucosa plasmática en ayuno y CTOG. Realizar un estudio que comparé y caractericé la relación entre los valores de HbA1c con las pruebas de diagnóstico y de referencia ya conocidas permitirá conocer su sensibilidad y especificidad específicamente en la población mexicana.



### III. JUSTIFICACIÓN

La tendencia actual del uso de HbA1c para el diagnóstico, control y tratamiento de la DM Tipo 2 por parte de las Organizaciones Internacionales que la estudian alrededor del mundo es debido a las siguientes ventajas:

- a. Permite visualizar la ventana de control glicémico de aproximadamente 3 meses de un paciente con o sin diabetes, lo que podría identificar casos de intolerancia a los carbohidratos y prevenir su evolución a diabetes y complicaciones de la misma.
- b. Es más práctica, no requiere ayuno.
- c. Permite establecer una meta más objetiva para el control de la enfermedad, ya que minimiza la variabilidad *per se* de la glicemia.
- d. Brinda la posibilidad de evaluar los niveles HbA1c en personas ya conocidas como diabéticos.

El estudio cuenta con las siguientes desventajas:

- a. Es un estudio caro, no siempre accesible a la población abierta en México.
- b. No existe estandarización mundialmente aceptada.

El Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México comprendió varias fases; la última culminó en 2009 en la que se midió la variable de interés. En las otras fases de seguimiento no se cuenta con dicha medición por lo tanto, realizar un estudio transversal anidado en esta cohorte que compare la HbA1c contra una prueba de glucosa en ayuno nos permitirá evaluar la eficacia de la HbA1c vs Glucosa en ayuno vs Curva de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico temprano en pacientes con DM tipo 2 ya que se cuenta con la riqueza de los datos de la cohorte de los resultados del Estudio de Diabetes de la Ciudad de México.

#### **IV. OBJETIVO**

Caracterizar los niveles de la HbA1c en los pacientes con diagnóstico de DM Tipo 2 en la población del Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México durante la fase 2009, así como analizar la eficacia de la HbA1c como prueba diagnóstica mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y el área bajo la curva de la gráfica ROC (Receiver Operating Characteristic).

##### **Objetivos Específicos:**

1. Comparar la eficacia y el poder diagnóstico de la medición de la HbA1c como un estudio altamente sensible y específico para el diagnóstico temprano de pacientes con DM tipo 2 comparado con la glicemia en ayuno.
2. Describir las características epidemiológicas de los resultados de la prueba de HbA1c en la población de los participantes de la última fase del Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México.
3. Comparar el poder de discriminación de la HbA1c vs glicemia en ayuno y vs CTOG e identificar subconjuntos de pacientes discordantes y concordantes en función de su diagnóstico y resultado de la prueba.
4. Revisar la literatura para contrastar los resultados obtenidos en otras cohortes de otras poblaciones. Con el fin de aportar un panorama general de la discusión actual en torno a la inclusión de la HbA1c como prueba diagnóstica de DM.

## **V. HIPÓTESIS**

La determinación de la HbA1c con un punto de corte de  $\geq 5.5\%$  y  $\geq 6\%$  en población de la ciudad de México tiene igual o mayor eficacia que la glicemia en ayuno con un punto de corte  $\geq 126\text{mg/dL}$  para el diagnóstico de la DM tipo 2.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio transversal anidado en una cohorte. Se definieron tres etapas de la siguiente manera:

#### **Etapas 1**

Inicia en el 2009 con el fin de recontactar a todos los participantes del estudio durante la etapa inicial. Se identificó a la población del área estudiada, además de una prueba de glucosa en ayunas al inicio del estudio de cohorte.

A estos sujetos se les realizó la medición de HbA1c durante la 4ª fase de evaluación del Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México. El único criterio de exclusión fue estar embarazadas.

### **Medición de variables**

#### **Glucosa plasmática en ayuno**

A los participantes se les solicitó un ayuno de 8 horas. Se recolectó 10 mL de sangre periférica se obtuvieron mediante el sistema Vacutainer en tubos de plástico sin anticoagulante, se centrifugaron a 4500 rpm (revoluciones por minuto) durante 10 minutos. Antes de el análisis de las muestras, se hace el mantenimiento diario del equipo Aeroset de Abbott para verificar su buen funcionamiento de acuerdo al procedimiento estándar de operación, se verifica inventario de reactivo, si es necesario se realiza calibración, se procesa el control de calidad. Los tubos primarios se colocan en los portamuestras o copas identificadas con etiqueta o en forma manual en la banda del equipo, se oprime la tecla RUN y el equipo comienza a funcionar leyendo los códigos de barras de cada una de las muestras para su correcta identificación a través de la interfase

con el sistema de computo del laboratorio (Timsa). El equipo procesa las muestras pipeteando la cantidad de muestra (250  $\mu$ L) y reactivo de Hexoquinasa 3.0 U/ml.

El fundamento de la reacción se basa en la fosforilación de la glucosa por la hexoquinasa en presencia de trifosfato de adenosina (ATP) y iones magnesio para producir glucosa-6 fosfato (G-6-P) y difosfato de adenosina (ADP). La Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6 PD) oxida específicamente G-6-P a 6-fosfogluconato con la consiguiente reducción del dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADP) a dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido (NADPH). Un micromol de NADPH producido por cada micromolécula de glucosa consumido. El NADPH producido absorbe a 340nm y su incremento es medido espectrofotométricamente.

### **HbA1c**

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron mediante el sistema Vacutainer, en tubos de 4mL de sangre total con anticoagulante EDTA en una relación 9:1. Se homogenizan adecuadamente en el vortex, se realiza la hemólisis de la muestra (50  $\mu$ L de muestra + 150  $\mu$ L de solución hemolizante) dentro de un tubo de ensaye y posteriormente se coloca en el carrusel que se encuentra en la parte superior del analizador DS-5 (instrumento automatizado diseñado para el inmunoensayo de fracciones de hemoglobina, en base al control y seguimiento de la molécula HbA1c de los diabéticos). La separación se logra mediante la utilización de las diferencias en la interacción iónica entre el grupo de intercambio catiónico en la superficie de resina de la columna y los componentes de la hemoglobina. Las fracciones de la hemoglobina (A1c, A1b, M, LA1c, SA1c, A0 y H-Var) son posteriormente retirados de la material de la columna a paso de elución racional

utilizando amortiguadores a diferentes concentraciones de sal. Los componentes de la hemoglobina pasan a través de la celda de flujo fotométrico donde son separados y medidos en el analizador (absorbancia a 415 nm). El análisis se integra y reduce a datos en bruto, y luego se calcula el porcentaje relativo de cada fracción de la hemoglobina. El examen se lleva a cabo en un tiempo máximo de cinco minutos. Tiene un CV 0.193%

### **Curva de tolerancia oral a la glucosa**

Para la obtención de datos fidedignos se les solicitó a los participantes que durante los 3 días previos precedentes a la prueba era necesario aplicar una dieta con por lo menos 150g diarios de carbohidratos. Durante las 12 horas precedentes a la prueba, el paciente debe guardar ayuno estricto. El National Diabetes Data Group ha recomendado estandarizar la prueba de tolerancia a la glucosa a una dosis de carbohidratos de 75g para los adultos no gestantes. Entre las 7 y las 9 de la mañana y después de 30 minutos de reposo, se obtiene una muestra de sangre periférica mediante técnica de Vacutainer 10 ml en tubo sin anticoagulante para determinar la glucosa basal, si el resultado es menor de 140 mg/dl, el paciente ingiere la carga de glucosa; si sobrepasa éste límite de glucosa se suspende la prueba por el riesgo de presentar un cuadro de hiperglicemia. Se le pidió al participante beber una solución de glucosa, en término de 5 minutos, tomándose la primera muestra sanguínea exactamente a la hora, 1.5 y 2 horas después de administrar la carga de glucosa, la toma de muestra se realizó por técnica de Vacutanier 10 mL de sangre total son anticoagulante. Las cuales son centrifugadas a 4500 rpm durante 10 minutos.

El procedimiento automatizado se realizó en el equipo AEROSET refiérase al procedimiento glucosa. El fundamento de la reacción se basa en la fosforilación de la

glucosa por la hexoquinasa en presencia de trifosfato de adenosina (ATP) y iones magnesio para producir glucosa-6-fosfato (G-6-P) y difosfato de adenosina (ADP). La Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) oxida específicamente G-6-P a 6-fosfogluconato con la consiguiente reducción del dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADP) a dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido (NADPH). Un micromol de NADPH producido por cada micromolécula de glucosa consumido. El NADPH producido absorbe a 340 nm y su incremento es medido espectrofotométricamente.

## **Etapas 2**

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó mediante el software STATA 9.1 (StataCorp, Collage Station, TX). Se realizó el análisis descriptivo mediante medidas de frecuencia y de tendencia central (medias, medianas y desviaciones estándar). Se realizó prueba t de Student de comparación de medias para las variables continuas (Grupos de HbA1c vs glucosa plasmática en ayunas y un subgrupo de HbA1c vs CTGO). Se estableció un error alfa del 5% y un error beta del 20%, lo que definió un nivel de significancia del 95% con sus respectivos intervalos de confianza. Las variables categóricas se compararon mediante prueba de Ji cuadrada con los mismos niveles de significancia descritos previamente. Se realizó correlación de Pearson ( $r$  y  $r^2$ ) entre la glucosa plasmática en ayuno y la CTGO vs la HbA1c. Se muestran tablas de análisis bivariado ajustando por estatus de enfermedad (diabético o no diabético).



Se calculó la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de diabetes de la glucosa en ayuno vs la HbA1c teniendo como estándar de oro la glucosa en ayuno y la curva de tolerancia oral a la glucosa. Se graficaron en curvas ROC (Sensibilidad Vs. 1-Sensibilidad).

### **Etapas 3**

#### **Revisión sistemática de la literatura**

##### **Estrategias de búsqueda**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos Pubmed en NCBI y Medline, entre 1999 y 2010. Las palabras clave para la búsqueda fueron: HbA1c, prueba de glicemia en ayunas, diabetes, control, curva de tolerancia oral a la glucosa.

##### **Criterios de inclusión**

1. Artículos publicados en revistas indexadas en las bases de datos, del 1 enero de 1999 al 31 de Marzo de 2010.
2. Que los artículos estuvieran publicados en idioma inglés o español.
3. Ensayos clínicos controlados con o sin aleatorización, prospectivos.
4. Que comparen la HbA1c vs glucosa plasmática en ayunas o vs CTOG.
5. El diagnóstico de la diabetes debe haberse basado los criterios diagnósticos de acuerdo con la ADA o las directrices de la OMS.
6. Todos los estudios tenían que informar Control de la Diabetes y Complicaciones (DCCT).
7. Que pudiera ser recopilado el texto completo.

### **Criterios de exclusión**

1. Estudios en los cuales se les tomaba niveles de hemoglobina glucosilada en el mismo momento en que se realizaba la curva de tolerancia oral a la glucosa.
2. Reportes de revisiones, meta-análisis, observacionales sin grupos de comparación u otro tipo de estudios diferentes a los ensayos clínicos.
3. Aquellos que no reportaran los resultados en forma completa.
4. Aquellos que estuvieran publicados en forma anterior al 1 enero de 1999.
5. Aquellos publicados en otros idiomas diferentes al inglés y español.
6. Aquellos que no fuera posible conseguir el texto completo.

### **Métodos de revisión**

Las búsquedas fueron realizadas por un solo revisor, las palabras claves se determinaron de acuerdo al idioma en el que estaban indexados los artículos buscados. Utilizando los filtros de cada buscador se limitó la búsqueda a aquellos publicados entre el 1 Enero 1999 y el 31 de Marzo de 2010. Este filtro se utilizó también para excluir cartas al editor, reportes de caso (s) y estudios retrospectivos. Se revisó el resumen de cada artículo encontrado en cada base de datos, excluyendo aquellos que no reportaban las complicaciones de pacientes, y aquellos que pertenecían a revisiones o meta-análisis. Un total de 18 artículos cumplían con los criterios de inclusión generales, sobre los que se realizó la homologación. Los artículos encontrados se clasificaron en los diferentes grupos: Grupo I: población de alto riesgo prueba positiva; Grupo II: población general; Grupo III: prueba positiva a alteración de los carbohidratos; Grupo IV: diabéticos ya conocidos.

## VII. IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los lineamientos de las siguientes:

- Declaración de Helsinki.
- Ley general de Salud.
- Reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación donde se considera:
  - Investigación sin riesgo
  - Dado que es un estudio anidado en una cohorte, no requiere de consentimiento informado, pues este fue firmado para el estudio original.
  - La información obtenida será manejada en forma confidencial.

Fue aprobado por:

- El Comité de Ética e Investigación del Centro de Estudios en Diabetes.
- Institutional Review Board University of Texas Health Science Center San Antonio.

## VIII. RESULTADOS

### Etapa 1 y 2

La muestra total incluyó 1174 sujetos, de los cuales el 75.6% (888 sujetos) tienen el reporte de la CTOG y 1171 sujetos tienen reporte de HbA1C (99.7%), la proporción de valores perdidos de HbA1c no medida es de 0.25% (n=3).

La media de la edad de la población fue de 62.9 con un rango de (48-88 años); con respecto al género, la distribución fue: 711 (60.56%) género femenino, género masculino 463 (39.44%).

Después de realizar prueba de T-Student pareada para comparación de medias, existe evidencia estadísticamente significativa para decir que el valor de la HbA1c tiene una fuerte asociación con el valor de la creatinina y del urato sérico en pacientes diabéticos al comparar hombres vs mujeres con una  $p < 0.005$ , por otro lado en hombres diabéticos vs no diabéticos la HbA1c está asociada con la edad, glucosa plasmática en ayuno, presión sistólica y presión diastólica, en los pacientes no diabéticos al comparar hombres vs mujeres la asociación de la HbA1c se observa con la edad, colesterol, creatinina, urato y triglicéridos. Por último, al comparar al grupo de mujeres diabéticas vs no diabéticas la asociación de la HbA1c se observa con triglicéridos y presión sistólica. El resto de los resultados no fue significativo y se pueden observar en la Tabla 5. En el Grafico 1 se observa la distribución de pacientes diabéticos y no diabéticos diagnosticados por HbA1c. La curva de tolerancia oral a la glucosa (n=888) muestra una correlación con la HbA1c en los pacientes diabéticos hombres vs mujeres con una  $p < 0.005$ . Tabla 6.

Entre los adultos analizados en el Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México, al comparar los resultados de la glucosa en ayunas y la HbA1c, se observó lo siguiente:

Se tomó un punto de corte para la HbA1c (<6% o ≥6%) tomando como referencia la media de la variable en la muestra y de glucosa en ayuno (<126 mg/dl o ≥126 mg/dl) como el estándar reportado en la literatura. Si tomamos en cuenta la HbA1c <6%, 67.8 de cada 100 participantes fueron no diabéticos, y 1.44 de cada 100 fueron diabéticos, en cambio, si tomamos a la HbA1c como <6% el 13.8 de cada 100 fueron no diabéticos según la glucosa en ayuno, sin embargo son diabéticos según la HbA1c (no se conocían diabéticos) y 17.12 de cada 100 fueron diabéticos ya conocidos y con tratamiento para el control de su enfermedad. En nuestro estudio encontramos una correlación estadísticamente significativa con una  $p < 0.0001$  de la HbA1c vs glucosa plasmática en ayuno en relación a la creatinina, con una prevalencia antes mencionada para pacientes verdaderos diabéticos de 17.12%. Tabla 7, gráfico 2.

Entre más bajo es el punto de corte de la HbA1c existe una mayor sensibilidad con una menor especificidad. Por lo que podemos decir que casi la mitad de estas personas podrían ser identificadas con alto riesgo de diabetes basado solo en los valores de HbA1c. Gráfico 3.

En la muestra de diabéticos incidentes ( $n=69$ ) la CTGO vs la HbA1c en el diagnóstico de DM2 resulta con una sensibilidad muy baja pero una especificidad alta. Por otro lado, al comparar la glicemia en ayuno en la misma muestra con la HbA1c se observa que existe evidencia estadística, para decir que son diferentes. En otras palabras, en nuestra muestra

utilizar glicemia en ayuno o HbA1c puede llegar a discriminar a los diabéticos de la misma manera. Gráfico 4.

### **Etapas 3**

#### **Revisión sistemática**

La estrategia de búsqueda inicial identificó 33 estudios, 18 de los cuales fueron incluidos en la revisión sistemática después de aplicar los criterios de inclusión, de estos, 11 se realizaron en Estados Unidos, 2 en Japón, 2 en Reino Unido, 1 en Francia, 1 en México, y 1 en China. Los 18 estudios difirieron en la población objetivo, algunos eran de carácter general en la población, otros con mayor riesgo de diabetes para el tamizaje. Todos los estudios usaron CTOG como la prueba de referencia estándar en todos los participantes, sin embargo, hubo una variación entre los estudios en los métodos de prueba de HbA1c y Glucosa plasmática en ayuno.

La mayoría utiliza plasma venoso, mientras que un estudio utilizó sangre entera capilar o las muestras de plasma capilar. En este estudio, los valores CTOG se ajustaron por el uso de capilares en lugar de sangre venosa. La mayoría de los estudios utilizaron métodos de acuerdo a los estandarizados por la DCCT. De acuerdo al grupo étnico encontramos que 9 estudios estudiaron a población caucásicos, 3 a población asiática, 1 a población mexicana, 1 a población europea, 1 a población de la India, 1 a hispanos, 1 a varios grupos étnicos y otra estudio a una población no caucásica; solo 2 estudios utilizaron HPLC para la medición de la HbA1c, el resto utilizó la metodología de cromatografía por intercambio iónico, el estudio de referencia para hacer la comparación fue CTGO con 75 gr de dextrosa en la mayoría y solo 2 estudios utilizaron 100 gr de dextrosa.

El tamaño de la muestra de todos los estudios fue de 25 972 pacientes, de los cuales el tipo de población prevalente fue la clasificada en el grupo IV con un total de 20 332 pacientes con diagnóstico de diabetes, en cuanto a la prevalencia de DM en los estudios llama la atención que el estudio realizado por Ahmed Marion et col reporta una prevalencia de 67% para su población objeto de estudio, mientras que la prevalencia en nuestra población está por arriba de la reportada por Aguilar-Salinas Carlos et col en el estudio que realizaron en la población mexicana. Todos los estudios obtuvieron resultados estadísticamente significativos ya que reportaron  $p < 0.05$  y  $p < 0.0001$  al correlacionar los resultados de glucosa plasmática en ayuno y HbA1c, en nuestro estudio encontramos también una correlación estadísticamente significativa con una  $p < 0.0001$ , es decir que tanto la HbA1c como la glucosa plasmática en ayuno son adecuadas para hacer el diagnóstico temprano de DM tipo 2. Tabla 8.

## **IX. DISCUSIÓN**

Conforme ha ido pasando el tiempo el término Diabetes Mellitus ha tenido varias modificaciones, esto en base a diferentes puntos de corte que se han propuesto, con la finalidad de detectar oportunamente a los verdaderos diabéticos, tratarlos y disminuir considerablemente el número de complicaciones; que al final son un gran problema de Salud Pública.

Los costos de la diabetes ponen en peligro la integridad financiera de nuestro sistema de salud. Nos preguntamos si existe una justificación económica para la detección de la pre diabetes y la diabetes no reconocida, ya que el tratamiento temprano puede ayudar a prevenir o retardar el desarrollo de la diabetes, sus complicaciones y de esta manera reducir los costos asociados.

Los costos en la detección se prevé que incluyan; gastos de las pruebas, gastos de falsos negativos (utilizando este término para pacientes con pre diabetes o pacientes con diagnóstico reciente) y los costos para el tratamiento de verdaderos positivos. Los análisis de sensibilidad incluyeron distintas prevalencias y tratamientos. La detección parece ser el ahorro en comparación con ningún examen desde la perspectiva del sistema de salud, y potencialmente costo-beneficio desde el punto de vista de la sociedad. Estos datos sugieren que la investigación con la gestión preventiva debe aplicarse de forma generalizada y que el uso de la HbA1c es rentable para hacer una detección oportuna. Para propósitos de selección, una prueba que produce un gran número de falsos positivos plantearía problemas importantes al departamento de salud y puede ser costoso en términos de recursos. Sin embargo, para evaluar plenamente estas pruebas, es



importante tener en cuenta las capacidades relativas de las mismas no sólo para detectar tanto la diabetes y la intolerancia a la glucosa, sino también para predecir el pronóstico a largo plazo. HbA1c se relaciona con niveles de CTOG, glicemia en ayuno<sup>51</sup>, así como diversas complicaciones<sup>52</sup>. HbA1c por lo tanto se puede utilizar para el diagnóstico temprano de diabetes, evaluar el riesgo de complicaciones y la supervisión en el control de la glicemia. Tanto el DCCT (diabetes tipo 1)<sup>53</sup> y el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS, DM tipo 2)<sup>54</sup> han mostrado una reducción en el riesgo de complicaciones en los pacientes diabéticos asociado con una reducción en la HbA1c. En el DCCT, HbA1c de 9,0 a 7,0% durante 6,5 años condujo a una reducción en el riesgo del desarrollo de retinopatía en el 76%, 39% de reducción en el riesgo de microalbuminuria y el 60% de la neuropatía. El riesgo en el desarrollo de cualquier complicación secundaria a diabetes, disminuyó en el 25% en el estudio UKPDS, al disminuir el punto de corte de la HbA1c de 7,9 a 7,0% durante 10 años.

Es importante mencionar que entre los grupos étnicos existen diferencias en cuanto a la sensibilidad y especificidad de la HbA1c, que pueden estar relacionadas con diferencias genéticas en la concentración de hemoglobina (Hb), las tasas de glicación y la cantidad de hematíes en sangre. Anand et al.<sup>55</sup> estratificaron los resultados de su estudio de acuerdo con tres grupos étnicos: asiáticos, chinos y europeos, e informaron de la variación en la sensibilidad y especificidad encontrada en la HbA1c y la glicemia en ayunos entre las diferentes etnias. Por otro lado Ko et al. sugirieron un punto de corte para la HbA1c  $\geq 6,1\%$  donde detectaba de manera temprana a los pacientes con DM y por otro lado disminuía el número de complicaciones vasculares<sup>56</sup>. En 1994, McCane et al.

examinaron la relación entre complicaciones de la diabetes y los resultados concomitantes de la CTOG, glucosa en ayunas y HbA1c, e informaron que los tres de manera significativa predicen el desarrollo retinopatía y nefropatía<sup>57</sup>. En el 2000, Ito et al. mostraron una alta correlación entre los tres estudios (CTOG, glicemia en ayunas y HbA1c), tomando como punto de corte optimo HbA1c  $\geq 6,1\%$ . La consistencia de los resultados no es sorprendente dado que la glicemia en ayuno, CTOG y HbA1c reflejan diferentes aspectos subyacentes de la misma patología de la hiperglucemia. La glucemia en ayuno depende de la secreción de insulina basal y la producción de glucosa hepática, mientras que el CTOG, en especial el valor de glucosa a las 2h, está influenciada por la resistencia periférica a la insulina, y HbA1c es una combinación de glucosa y proteínas. Todos estos resultados son potencialmente útiles para predecir directamente en el aumento de la morbilidad y mortalidad prematura de los pacientes con diabetes. Según Jesudason et al.<sup>58</sup>, la HbA1c tiene un coeficiente de variación menor que la CTOG y la glicemia en ayuno esto refleja mejor el riesgo a largo plazo de las complicaciones vasculares. Con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en el 2005 aconsejan que las personas con diabetes deben mantener una HbA1c  $<6,5\%$ . Los resultados de esta revisión junto con estudios previos<sup>59-64</sup> sugieren que el punto óptimo de corte de HbA1c deben ser  $\geq 6,1\%$  o  $\geq 6,2\%$  para el diagnóstico de la diabetes.

En base a los resultados encontrados en este estudio, las personas con un nivel de Hb1Ac  $\geq 6,0\%$  se encuentran en alto riesgo de desarrollar DM, incluso después del ajuste con otros factores de riesgo, independientemente del nivel de referencia de la glucosa en

ayunas o CTGO. También observaron que la Hb1Ac es un indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En esta población no diabética, la Hb1Ac permanece asociada con la enfermedad cardiovascular, incluso después de haber considerado los niveles de glucemia en ayunas y CTGO. En cambio, la glucemia en ayunas no se asoció significativamente después del ajuste por el valor de la Hb1Ac. También se demostró que la inclusión de la Hb1Ac mejora la reclasificación del riesgo de enfermedad coronaria, lo que sugiere que para establecer el riesgo a largo plazo, este análisis puede ser superior a la glucemia en ayunas y CTGO. Los valores de Hb1Ac reflejan la exposición endógena a la glucosa durante los 2 a 3 meses previos, incluyendo los picos de glucemia posprandial, con poca variabilidad intraindividual, particularmente en las personas no diabéticas. Estas características pueden contribuir a la superioridad de la Hb1Ac sobre la glucemia en ayunas para clasificar el riesgo de enfermedad macrovascular a largo plazo. Las recomendaciones para el diagnóstico de diabetes se basan en las relaciones de la glucemia en ayunas y la Hb1Ac con la enfermedad microvascular, generalmente la retinopatía. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de enfermedad, muerte y hospitalización en los diabéticos. Los datos obtenidos indican que los valores de Hb1Ac dentro de los límites normales pueden identificar a las personas con mayor riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte antes del diagnóstico de diabetes, lo que indica que la Hb1Ac es un marcador útil de riesgo cardiovascular y muerte por cualquier causa. Nuestros datos demuestran que la Hb1Ac dentro de los límites normales puede ser un marcador útil de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Por lo tanto, los valores de Hb1Ac >6,0% pueden ser un marcador clínico útil para identificar a las personas en situación de riesgo para el desarrollo, no solo de diabetes sino también de enfermedades cardiovasculares y muerte.

## **X CONCLUSIONES**

Cuando se proponen nuevos criterios diagnósticos para cualquier enfermedad, se supone que serán claramente superiores a los vigentes. Hay ventajas y desventajas para la utilización de la glucemia en ayunas, la CTGO o la HbA1c como métodos diagnósticos de la diabetes. En lugar de ser un paso hacia adelante, dar un paso hacia la HbA1c como método diagnóstico podría ser ir demasiado lejos.

Actualmente, el costo de HbA1c es superior que la glicemia en ayunas, pero los beneficios adicionales de la HbA1c en la predicción de complicaciones clínicas pueden hacer de esta un análisis costo-beneficio efectivo.

## **XI. SUGERENCIAS DE LOS AUTORES**

1. El uso de un menor punto de corte para la HbA1c se traduciría en más diagnósticos de diabetes.
2. HbA1c puede ser dirigida hacia la terapia preventiva con el objetivo de disminuir el riesgo de diabetes y las complicaciones microvasculares de la misma.

## XII. TABLAS Y GRAFICAS

Figura 1. Esquema general del diseño y ejecución del estudio de la Diabetes en la Ciudad de México.

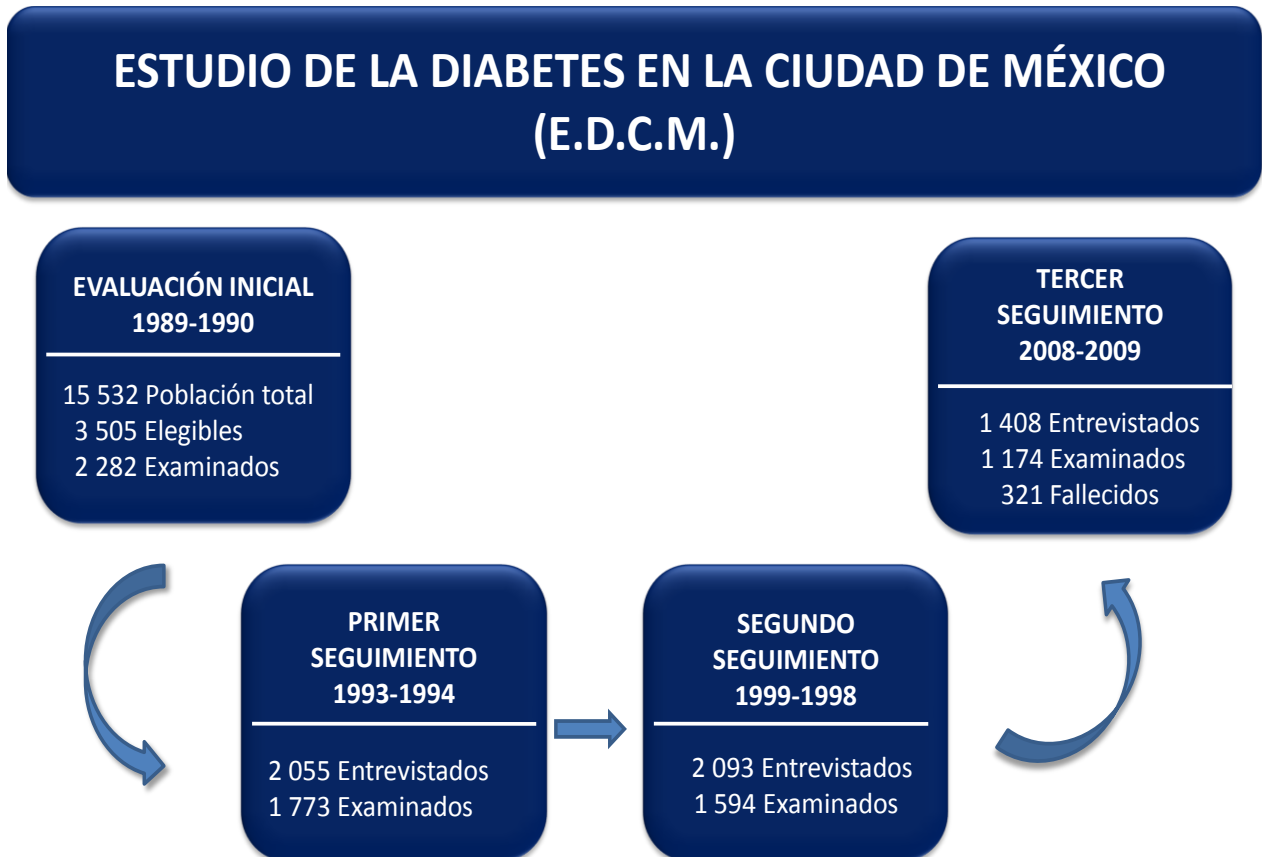


Tabla1. Antecedentes históricos de la Diabetes Mellitus.

Año	Investigador	Descubrimiento
1491-1541	Paracelso	La orina de una persona diabético al evaporar mostraba un residuo blanco.
1621-1675	Thomas Willis	Describe la orina dulce en la diabetes
1624-1689	Thomas Sudenham	Especulo que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre
1725-1784	Mathew Dobson	Realizo los primeros estudios en pacientes diabéticos y observo que cursaban con glucosa en sangre y orina, así como hizo la descripción de la sintomatología.
1788	Thomas Cawley	Menciono que la diabetes mellitus tenía su origen en el páncreas.
1785-1859	William Prout	Asocia el coma a la diabetes
1813-1878	Claude Bernard	Descubre que la glucosa que aparece en orina estuvo almacenada en hígado en forma de glucógeno. Demostró que el sistema nervioso central induce una glicemia transitoria estimulándolo.
1822-1902	Kussmaul	Describe la cetoacidosis.
1862	Papiro de Ebers	El papiro informa una sintomatología que recuerda a la diabetes y unos remedios para tratarla.
1869	Paul Langerhans	Observa racimos de células pancreáticas bien diferenciadas.
1889	Oskar Minkowski Josef von Mering	Demostraron que el páncreas es necesario para regular los niveles de glucosa.
1893	Edouard Laguesse	Sugiere que los racimos descubiertos por Langerhans constituían la parte exocrina del páncreas.
1921	Nicolas Paulesco	Demostró que porciones del páncreas eran capaces de revertir la hiperglucemia.
1921	Sir Frederick Grant Banting	Descubre la insulina.
1923		Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la insulina.
1942	Janbon y Col	Observaron hipoglucemia en un paciente con fiebre tifoidea tratado con sulfonamidas
1956	Unger	Realizó importantes investigaciones experimentales y clínicas sobre el uso de este grupo de fármacos en el tratamiento de la diabetes.
1976	Olefsky y Reaven	Describen los efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas, comprenden fundamentalmente un aumento de los receptores de insulina en monocitos, eritrocitos y adipocitos.
1977	Blumenthal	Las sulfonilureas producen inhibición de la gluconeogénesis hepática y aumento del consumo de glucosa a nivel periférico.
1989	Jacobs y col.	Continúan estudiando los efectos de las sulfonilureas y descubren que aumentan el efecto de la insulina y el número de transportadores para dicha hormona.



Tabla 2. Criterios para diagnóstico de Diabetes Mellitus.

- 
1. A1c  $\geq 6.5\%$ . la prueba debe realizarse en el laboratorio utilizando un método certificado NGSP y estandarizados por DCCT.\*
  2. Glucosa plasmática en ayunas de 126 mg/dl (7.0 mmol/l). El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante por lo menos 8 h.\*
  3. Glucosa en plasma de 200 mg/dl (11.1 mmol/l) a las 2h durante la CTOG. El estudio debe realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, con una carga de glucosa que contienen el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.\*
  4. Glucosa en plasma al azar de 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en un pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
- 

*\*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1-3 deben ser confirmados por pruebas repetidas.*

Tabla 3. Clasificación y etiología de Diabetes Mellitus.

---

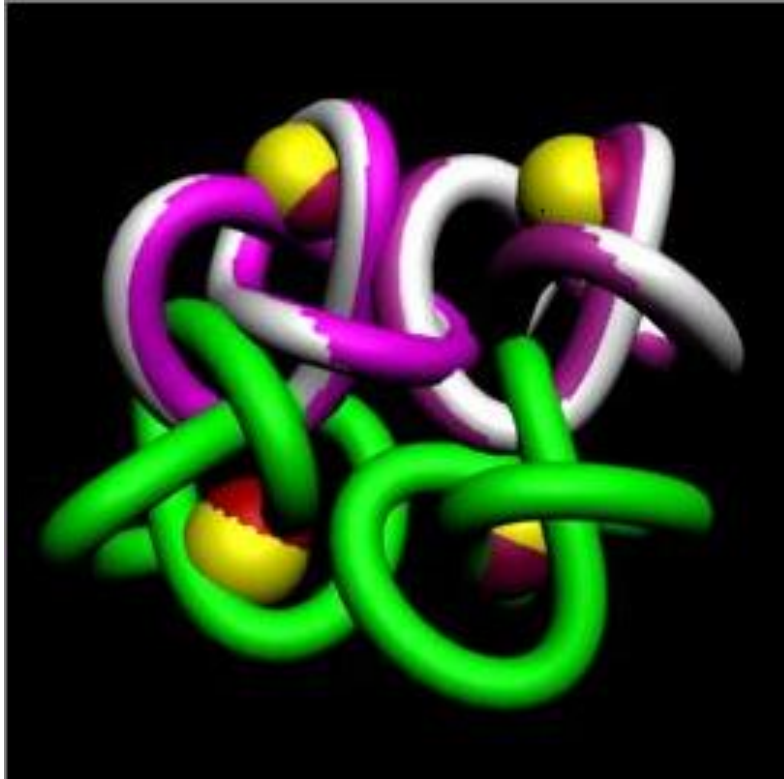
I.	Diabetes Tipo I (destrucción de las células $\beta$ )
a.	Mediada por anticuerpos
b.	Idiopática
II.	Diabetes tipo II
III.	Otros tipos específicos
A.	Defectos genéticos de la función de las células $\beta$
1.	Cromosoma 12, HNF-1 $\alpha$ (MODY 3)
2.	Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2)
3.	Cromosoma 20, HNF-4 $\alpha$ (MODY 1)
4.	Cromosoma 13, IPF-1 (MODY 4)
5.	Cromosoma 17, HNF-1 $\beta$ (MODY5)
6.	Cromosoma 2, neuroD1 (MODY 6)
7.	DNA mitocondrial
8.	Otros
B.	Defectos genéticos en las acción de la insulina
1.	resistencia a la insulina tipo A
2.	síndrome Rabson- Mensenhall
3.	diabetes lipoatrófica
4.	otros
C.	Enfermedades exocrinas del páncreas
1.	Pancreatitis
2.	Pancreatectomía/trauma
3.	Neoplasia
4.	Fibrosis quística
5.	Hemocromatosis
6.	Otros
D.	Endocrinopatías
1.	Acromegalia
2.	Síndrome de Cushing
3.	Feocromocitoma
4.	Hipertiroidismo
5.	Somastostatina
6.	Aldosterona
7.	Otros
E.	Fármacos
1.	Acido nicotínico
2.	Glucocorticoides
3.	Hormona tiroidea
4.	Agonistas $\beta$ -adrenérgicos
5.	Tiazidas
6.	Interferón
7.	Otros
F.	Infecciones
1.	Rubeola congénita
2.	Citomegalovirus
3.	Otros
G.	Otros síndromes genéticos asociados con diabetes
1.	Síndrome Down
2.	Síndrome Klinefelter
3.	Síndrome Turner
4.	Síndrome Wolfram
5.	Otros
H.	Diabetes Mellitus Gestacional

---

Tabla 4. Antecedentes Históricos de la HbA1c.

Año	Investigador	Descubrimiento
1961	Schek y Choeder	Describe el componente menor de la hemoglobina
1962	Huisman y col.	A través de la electroforesis de hemoglobina observan un incremento en una de sus fracciones.
1968	Samuel Rahbar	Encuentra una banda anormal en la hemoglobina y la denomina "componente diabético".
1972	Bunn et al	Componente de la HbA1c es resultado de una reacción no enzimática que se produce en el eritrocito.
1976	Fitzgibbon	Mostro que las concentraciones de la HbA1c incrementan conforme el eritrocito envejece.
1977		Estandarización de las concentraciones de hemoglobina glucosilada.
1993	Peterson y col.	Estandarización de la técnica.
2007	Federación Internacional de Química Clínica	Único método válido para llevar a cabo la estandarización, los resultados de la hemoglobina glucosilada se reportan unidades mmol/mol, junto con las que se utilizan en la actualidad en %.

Figura 2. Modelo tridimensional de la molécula de HbA1c.



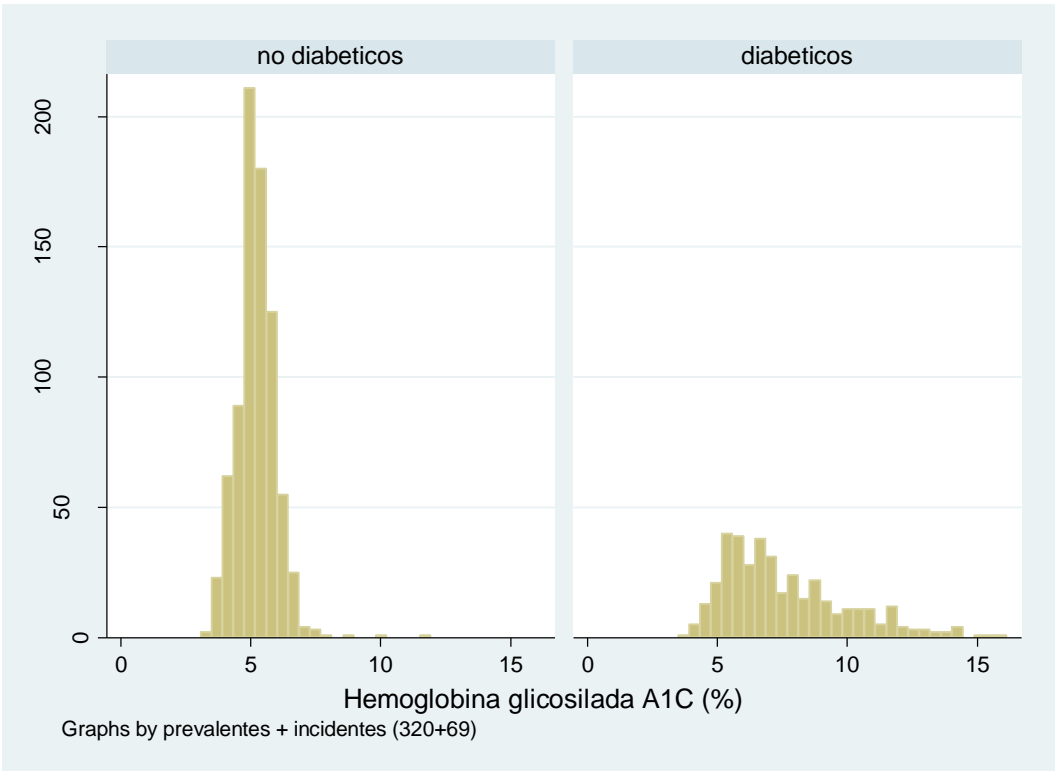
*La hemoglobina glucosilada es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la Hemoglobina (Hb) con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4. Esta unión se lleva a cabo en las cadenas beta de la Hb (representadas en color blanco) a través de una reacción irreversible, lo que satura a estas cadenas, por lo tanto la medición nos habla del comportamiento de la Hb los últimos 3 meses.*

Tabla 5. Características clínicas de los sujetos incluidos en el estudio de la Diabetes en la Ciudad de México donde se asocia la HbA1c con diferentes parámetros.

	Diabéticos		No diabéticos	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<b>N (1174)</b>	149	240	314	471
<b>Edad</b>	64.12 (7.97) <sup>¥</sup>	63.39 (7.29)	61.96 (7.32)	62.91 (8.05)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.14 (4.42) <sup>*</sup>	30.62 (5.37)	28.37 (4.31) <sup>‡</sup>	29.89 (4.79)
<b>Glucosa en ayunas (mg/dL)</b>	159.46 (74.45) <sup>¥</sup>	155.2 (71.06)	90.86 (10.07)	90.76 (9.90)
<b>HbA1c (%)</b>	7.59 (2.33) <sup>¥</sup>	7.65 (2.35)	5.2 (0.66)	5.3 (0.81) <sup>£</sup>
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	193.07 (41.32)	198.29 (38.52)	189.27 (35.6) <sup>‡</sup>	201.55 (35.59)
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.03 (0.41) <sup>*</sup>	0.88 (0.41)	0.97 (0.25) <sup>‡</sup>	0.78 (0.17)
<b>Urato (mg/dL)</b>	5.95 (1.77) <sup>*</sup>	4.96 (1.50)	6.15 (1.50) <sup>‡</sup>	5.05 (1.37)
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	215.83 (166.61) <sup>¥*</sup>	178.57 (96.1)	177.06 (96.62) <sup>‡</sup>	157.53 (69.45) <sup>£</sup>
<b>Presión sistólica (mmHg)</b>	134.29 (17.11) <sup>¥</sup>	133.18 (17)	127.22 (15.8)	128.63 (16.83) <sup>£</sup>
<b>Presión diastólica (mmHg)</b>	82.09 (8.72) <sup>¥</sup>	80.1 (8.59)	78.62 (8.67)	78.61 (8.62)

\*:  $p < 0.005$  (hombres diabéticos vs mujeres diabéticas), ¥:  $p < 0.05$  (hombres diabéticos vs hombres no diabéticos), ‡:  $p < 0.005$  (hombres no diabéticos vs mujeres no diabéticas), £:  $p < 0.005$  (mujeres diabéticas vs mujeres no diabéticas).

Gráfico 1. Distribución de pacientes diabético vs sujetos no diabéticos en relación a la HbA1c.



*Distribución de los participantes del EDCM, donde se observa predominio de pacientes no diabéticos.*

Tabla 6. Distribución de diabéticos de acuerdo a resultados de curva de tolerancia a glucosa vs HbA1c en el estudio de la Diabetes en la Ciudad de México.

	Diabéticos		No diabéticos	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<b>N (888)</b>	43*	76	312	457
<b>Curva de tolerancia oral a la glucosa</b>	252.52 (95.53)	250.8 (108.42)	115.29 (33.91)	122.52 (31.11)

\*: $p < 0.005$  (hombres diabéticos vs mujeres diabéticas).

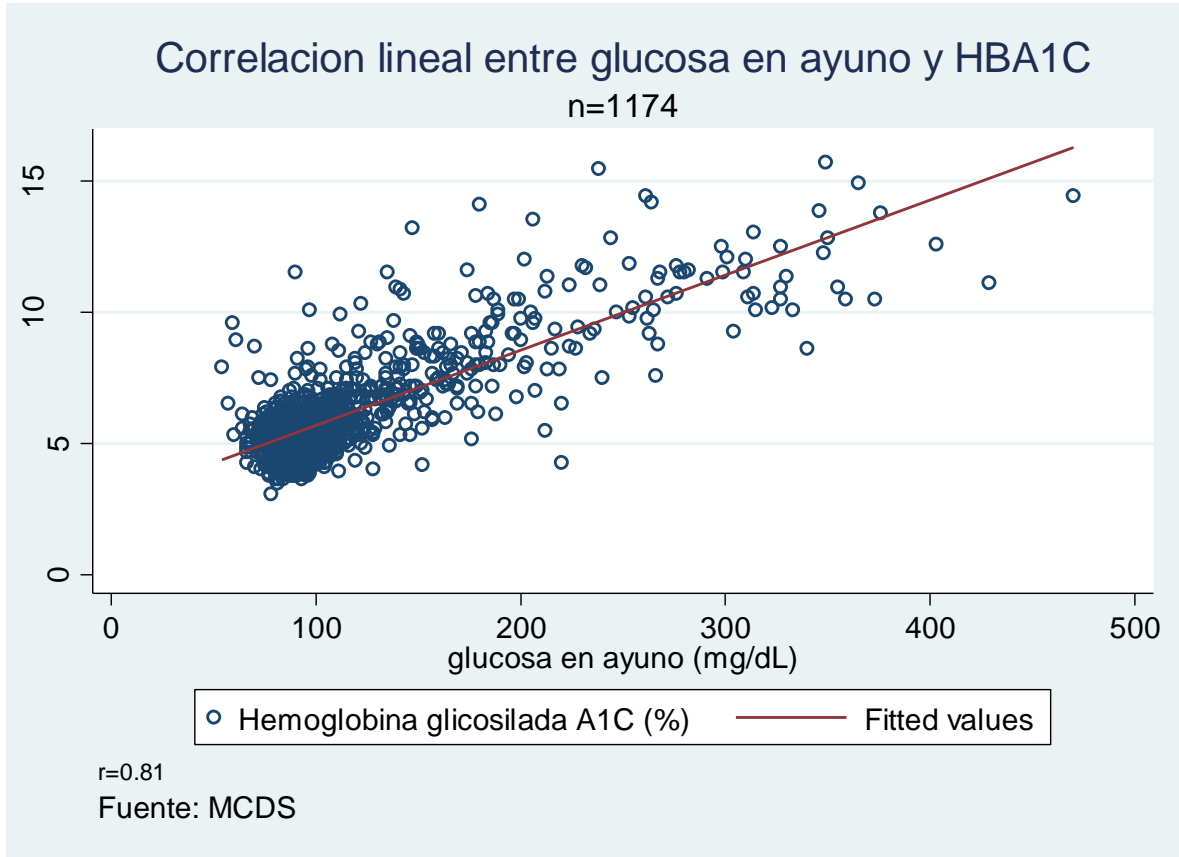
Tabla 7. Características de los pacientes de acuerdo al punto de corte para HbA1c.

	HbA1c < 6%		HbA1c ≥ 6%	
	Glucosa en ayunas <126 mg/dL	Glucosa en ayunas ≥126 mg/dL	Glucosa en ayunas <126 mg/dL	Glucosa en ayunas ≥126 mg/dL
<b>N</b>	794	17	162	201
<b>Prevalencia (%)</b>	67.8	1.44	13.8	17.12
<b>Edad (años)</b>	62.84 (±7.8)	61.88 (±6.53)	62.62 (±7.52)	63.45 (±7.67)
<b>Mujeres (%)</b>	59.1	1.1	27.54	33.88
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.44 (±4.72)	30.24 (±5.4)	29.67 (±4.78)	29.77 (±5.17)
<b>Cintura (cm)</b>	99.9 (±0.11)	100 (±0.12)	100 (±0.12)	101 (±0.11)
<b>Presión sistólica mmHg</b>	128.7 (±16.55)	138.26 (±19.25)	129.1 (±15.61)	134.56 (±17.75)
<b>Diabéticos (%)</b>	12.84	100	42.59	100
<b>Presión diastólica mmHg</b>	79.16 (±8.78)	84.23 (±10.47)	78.09 (±8.18)	80.74 (±8.45)
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	195.49 (±36.65)	205 (±40.74)	194.3 (±37.18)	201.69 (±39.24)
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	164.8 (±83.05)	208.11 (±98.51)	169.41 (±80.12)	213.8 (±155.47)
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.86 (±0.23)*	0.96 (±0.4)	0.96 (±0.48)*	0.88 (±0.3)

media (DS), \*p<0.0001

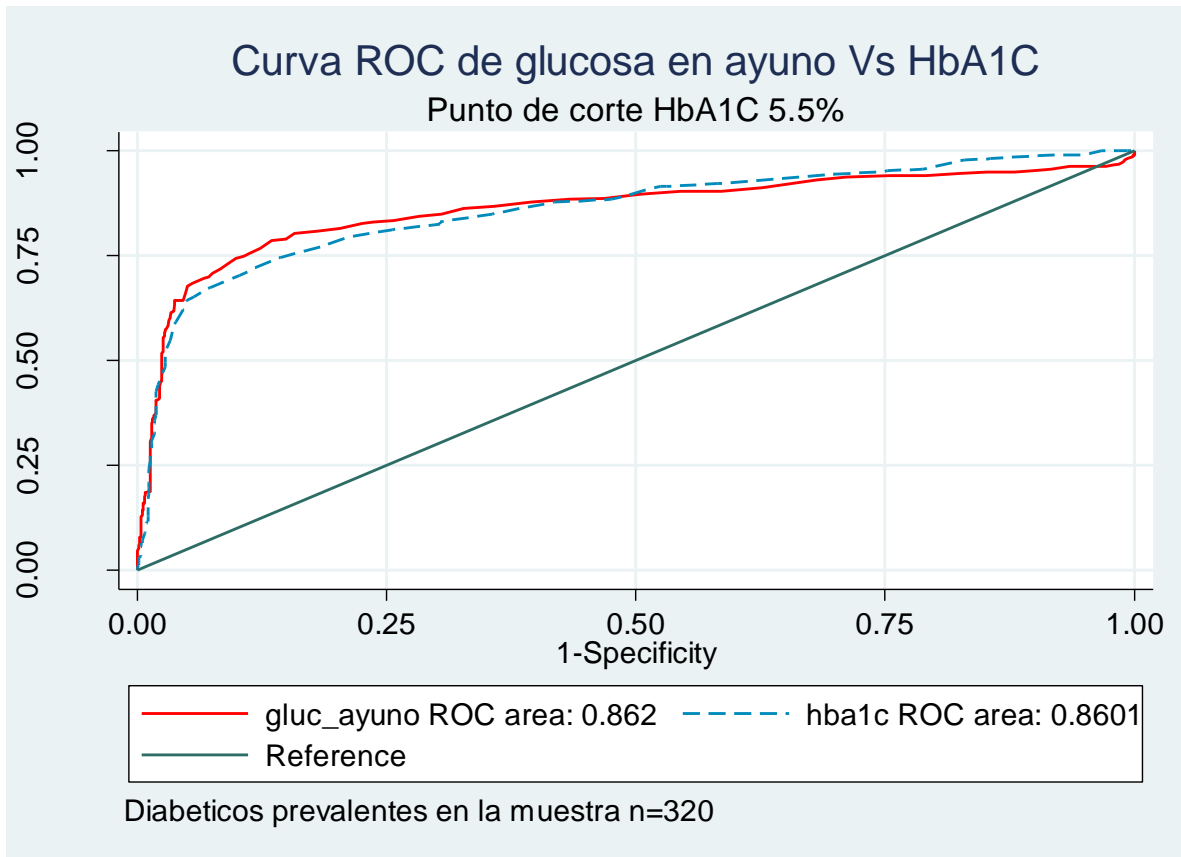


Gráfico 2. Correlación lineal entre la HbA1c vs glucosa plasmática en ayuno en el EDCM.



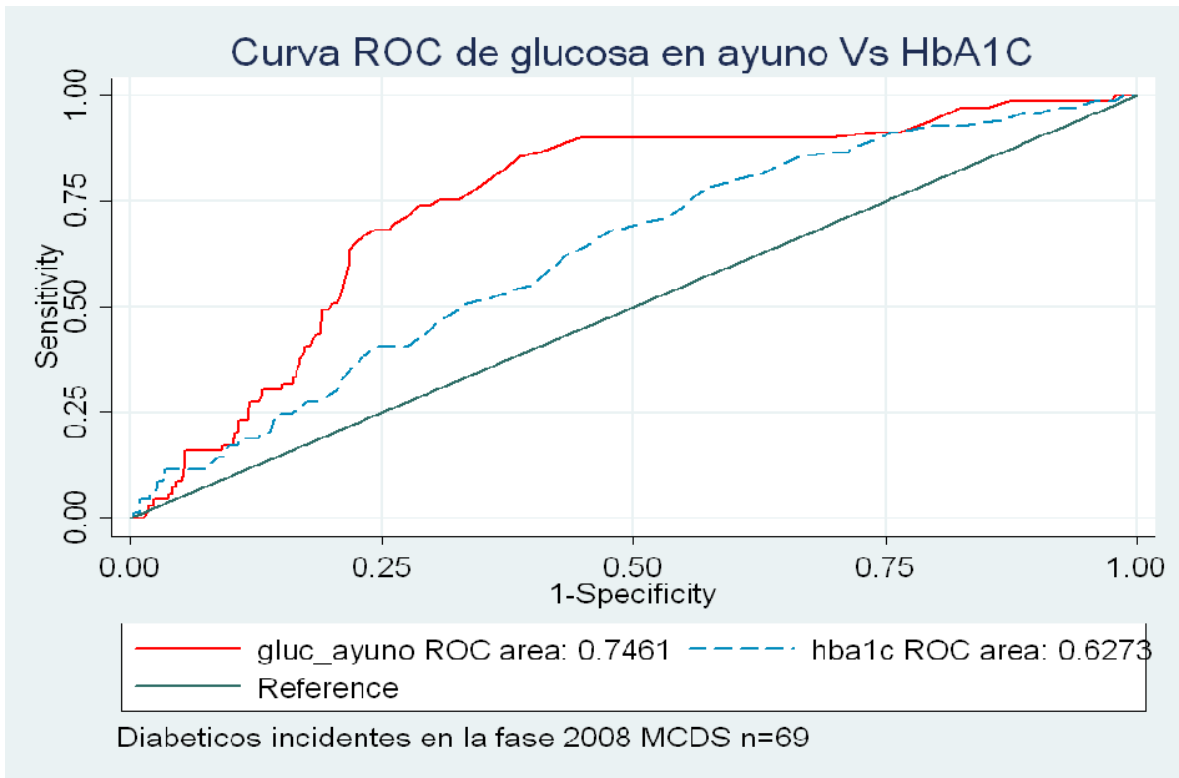
*Correlación lineal directamente proporcional, es decir que al momento en que se observa un incremento de glucosa en ayuno observamos un aumento proporcional de la HbA1c.*

Gráfico 3. Curva ROC que muestra sensibilidad y especificad para la HbA1c vs Glucosa plasmática en ayuno. Pacientes prevalentes.



El gráfico muestra un área bajo la curva similar para los estudios lo que nos indica que ambos son adecuados para un diagnostico temprano de DM.

Gráfico 4. Curva ROC que muestra sensibilidad y especificad para la HbA1c vs Glucosa plasmática en ayuno. Pacientes incidentes.



*El gráfico muestra un área bajo la curva diferente donde la glicemia en ayuno presenta que el área es mayor con respecto a la de la hba1c, lo que indica que en estas situaciones la glucosa plasmática en ayuno tiene una mayor especificidad comparada HbA1c.*

Tabla 8. Revisión sistemática de la literatura, características de los participantes, prevalencia de DM tipo 2 y resultados de la HbA1c y CTOG.

Año de publicación	Grupo étnico	Método de glucosilación	Dextrosa (Gr)	Glucosa	Tamaño de muestra	Tipo de población	Prevalencia de DM (%)	AUC (IC 95%) (p value)
34 (2003)	Caucásicos	HbA <sub>1c</sub>	75	Suero	50	Grupo III	9.8	0.88 (0.85-0.9) (p 0.002)
35(2008)	Varios grupos	HbA <sub>1c</sub>	75	Suero	507	Grupo IV	7.0	0.84 (p 0.0001)
36 (2002)	Amerindios	HbA <sub>1c</sub>	75	Suero	4549	Grupo I	37	(p 0.0008)
37 (1998)	Europeos	HbA <sub>1c</sub>	-	-	39	Grupo IV	7.1	(p<0.0001)
38 (2008)	Asiáticos	HbA <sub>1c</sub>	75	Suero	222	Grupo IV	2.9	(p<0.0001)
39 (2006)	Caucásicos	HbA <sub>1c</sub>	75	Capilar	1441	Grupo IV	7.0	p>0.0000
40 (2008)	Asiáticos	HbA <sub>1c</sub>	100	Suero	47	Grupo I	4.4	P
41 (2008)	Caucásicos	HbA <sub>1c</sub>	-	-	5804	Grupo IV		P<0.0001
42 (2003)	Mexicanos	HbA <sub>1c</sub>	-	-	3597	Grupo IV	8.1	P<0.0001
43 (2010)	Caucásicos	HbA <sub>1c</sub>	75	Suero	151	Grupo III	2.0	P<0.05
44 (2008)	Caucásicos	HPLC	=< 100	Sangre total	26	Grupo I	19.0	P<0.0001
45 (2008)	Hispanos	HbA <sub>1c</sub>	75	Suero	495	Grupo I	0.5	P<0.0001
46 (2006)	Caucásicos	HbA <sub>1c</sub>	75	Suero	1441	Grupo IV	67.0	P>0.0000
47 (1998)	Caucásicos	HPLC		Sangre total	46	Grupo II	4.0	P>0.02
48 (2010)	Caucásicos	HbA1c	75	Sangre total	276	Grupo II	8.5	P<0.0001
49 (2010)	Asiáticos	HbA1c	75	Suero	2332	Grupo IV	11.9	P<0.001
50 (2010)	Indios asiáticos	HbA1c	75	suero	2188	Grupo IV	8.3	P<0.001
51 (2009)	No caucásicos	HbA1c	75	Suero	2761	Grupo IV	9.0	P<0.001

Grupo I: Población de alto riesgo prueba positiva; Grupo II: población general; Grupo III: prueba positiva a alteración de los carbohidratos; Grupo IV: diabéticos ya conocidos.

### XIII. ANEXOS

Plano del sitio donde se realizó el Estudio de la Diabetes en la Ciudad de México.



#### **XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Frenk J, Bonilla J, Sepúlveda, Lopez M. Health transition in middle income countries: New challenges for health care. *Health Policy Plan* 1989; 4 (1):29-35.
2. Domínguez A. Las complicaciones responsables de gran parte del gasto de la diabetes. *Rev Esp Econ Salud* 2003; 2 (3): 153-156.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social. Estadísticas Institucionales. Motivos de demandas de consultas, SUI 27, información estadística en salud, 2004.
4. Lorenzo C, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28 (10):2480-2485.
5. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease?. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2676-2681.
6. Ramírez-López G, González-Villalpando C, Salmerón J, González-Ortiz M, Valles-Sánchez V. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol are associated with insulinemia in adolescents. *Salud Pública Mex*. 2006 Jul-Aug;48 (4):293-299.
7. Jiménez-Corona A, López-Ridaura R, Williams K, González-Villalpando ME, Simón J, González-Villalpando C. Applicability of Framingham risk equations for studying a low-income Mexican population. *Salud Pública Mex*. 2009 Jul-Aug;51(4):298-305.

8. Jiménez-Corona A, Lopez-Ridaura R, Stern MP, Gonzalez-Villalpando C. Risk of progression to hypertension in a low-income Mexican population with prehypertension and normal blood pressure. *Am J Hypertens*. 2007 Sep;20(9):929-936.
9. [http://es.wikipedia.org/wiki/Imagen:Papyrus\\_Ebers.png](http://es.wikipedia.org/wiki/Imagen:Papyrus_Ebers.png)
10. [http://www.iqb.es/d\\_mellitus/historia/h01.htm](http://www.iqb.es/d_mellitus/historia/h01.htm).
11. <http://www.fmvuba.org.ar/histomedicina/Trujillo%20Diabetes%20%20Primera%20parte.pdf>.
12. 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* 2010;33: 62-69.
13. 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: 1047-1053.
14. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003; 26: 917-932.
15. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–773.
16. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991–2002.

17. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;213:278.
18. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361:1339–1348.
19. Simmons D., Mc Elduf A., Mc Intyre D., Elrishi M., Gestational diabetes mellitus: nice for the U.S.?: Acomparation of the American Diabetes Association and the American Collage of Obstetrcian and Ginecologists Guidelines with the U.K. National Institut for Help and Clinical Excellent Guidelines. *Diabetes Care*: Jan 2010: 33; 34-37.
20. Organización Mundial de la Salud. [Consultado el 8 de marzo 2010]. Disponible en: <http://www.who.int>. [ [Links](#) ]
21. 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* 2009: 1183–1197.
22. 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.



23. The Diabetic Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-86.
24. Schnek A, Schroeder W. The relation between the minor components of whole normal human adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch block electrophoresis. *J Am Chem Soc* 1961;83:1472-1478.
25. Schroter W. Glycosylated hemoglobins and diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1980;134:95-98.
26. Brownlee M., Vlassara H. Cerami A. 1984 Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 101:527-537.
27. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976;57:1652-1659.
28. Fitzgibbons JF, Koler RD, Jones RT. Red-cell age-related changes of hemoglobins Ala+b and Alc in normal and diabetic subject. *J Clin Invest* 1976;41:820-1824.
29. Goldstein DE, Little RR, Weidmeyer HM, et al. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32 (10 Suppl):B64-70.
30. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c Standardisation: History, Science and Politics. *Clin Biochem Rev* 2007;28:163-168.
31. John WG. Haemoglobin A1c reference method. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:1-4.

32. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, et al. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-1992.
33. Sack DB, ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay Global Harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem* 2005;51:681-683.
34. Greci Laura S. MD, MPH, Kailasam Mala, MD, Malkani Samir MD, Katz David L., MD, MPH, Ilia MD, PH Hulinsky D, Ahmadi Ramin, MD, MPH and Nawaz Haq MD, MPH. Utility of HbA1c Levels for Diabetes Case Finding in Hospitalized Patients With Hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26:1064–1068.
35. Nathan David M., Kuenen Judith, Borg Rikike, Zheng Hui, Schoenfeld David, Heine Robert J.. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–1478.
36. Wang Wenyu, Lee Elisa T., Fabsitz Richard, Welty Thomas K. and Howard Barbara V.. Using HbA1c to Improve Efficacy of the American Diabetes Association Fasting Plasma Glucose Criterion in Screening for New Type 2 Diabetes in American Indians. *Diabetes Care* 2002; 25:1365–1370.
37. Melki Vicent, Renard Eric, Lassmann-Vague Véronique, Boivin Sophie, Guerci Bruno, Henaire-Broutin Hélène, Bringer Jacques, Belicar Pauline, Jeandidier Nathalie, Meyer Laurent, Blin Patrick, Augendre-Ferrante Béatrice and Tauber Jean-Pierre. Improvement of HbA1c and Blood Glucose Stability in IDDM Patients Treated With Lispro Insulin Analog in External Pumps. *Diabetes Care* 1998; 21(6): 977-982.

38. Fukui Michiaki, Tanaka Muhei, Hasegawa Goji, Yoshikawa Toshikazu and Nakamura Naoto. Association Between Serum Bioavailable Testosterone Concentration and the Ratio of Glycated Albumin to Glycated Hemoglobin in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:397–401.
39. Mccarter Robert J., . Hempe James M and Chalew Stuart A.. Mean Blood Glucose and Biological Variation Have Greater Influence on HbA1c Levels Than Glucose Instability. *Diabetes Care* 2006; 29:352–355.
40. Hashimoto Kunihiro, Noguchi Sanail, Morimoto Yasuhiko, Hamada Shinichi, Wasada Kenshil, Imai Shiro, Murata Yuji, Kasayama Soji and Koga Masafumi. A1C but Not Serum Glycated Albumin Is Elevated in Late Pregnancy Owing to IronDeficiency. *Diabetes Care* 2008 31:1945–1948.
41. Nkwimi Pani Lydie, Matthew Nathan David and William Grant Richard. Clinical redictors of Disease Progression and Medication Initiation in Untreated Patients With Type 2 Diabetes and A1C Less Than 7%.*Diabetes Care* 2008; 31:386–390.
42. Aguilar-Salinas Carlos, Velázquez Monroy Oscar, Gómez-Pérez Francisco Javier, González Chávez Antonio, Lara Esqueda Agustín, Molina Cuevas Virginia, Rull-Rodrigo Juan, Tapia Conyer Roberto. Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes in México. *Diabetes Care* 2003;26:2021–2026.

43. Tomoko Kato, Michael C. Y. Chan, Shao-Zhou Gao, John S. Schroeder, Mitsuhiro Yokota, Toyoaki Murohara, Mitsunori Iwase and Hannah A. Valentine. Glucose Intolerance, as Reflected by Hemoglobin A1c Level, Is Associated With the Incidence and Severity of Transplant Coronary Artery Disease. *JACC* 2004;13:1034–1041.
44. Khera Paramjit, Joiner Clinton, Carruthers Anthony, Lindsell Christopher, Smith Eric, Franco Robert, Holmes Yancey and Cohen Robert. Evidence for Interindividual Heterogeneity in the Glucose Gradient Across the Human Red Blood Cell Membrane and Its Relationship to Hemoglobin Glycation. *Diabetes*2008; 57:2445–2452.
45. Kirk Julienne, Pharmd Ralph, D’agostino JR, Bell Ronny, Passmore Leah E., Bonds Denise E., Karter Andrew J. and Narayan Venkat. Disparities in HbA1c Levels Between African-American and Non-Hispanic White Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2130–2136.
46. Mc Carter Robert, Hempe James and Chalew Stuart. Mean Blood Glucose and Biological Variation Have Greater Influence on HbA1c Levels Than Glucose Instability. *Diabetes Care*2006; 29:352–355.
47. Ahmed Marion, Connors Matthew, Drayer Nick, Jones Jennifer and Dunger David. Pubertal Growth in IDDM Is Determined by HbA1 c Levels, Sex, and Bone Age. *Diabetes Care* 1998;21:831-835.

48. Kamps Jodi, Hempe James and Chalew Stuart. Racial Disparity in Hemoglobin A1c Independent of Mean Blood Glucose in Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 1-7.
49. Zhou Xianghai, Pang Zengchang, Gao Weiguo, Wang Shaojie, Zhang Lei, Ning Feng and Qiao Qing. Performance of an A1C and Fasting Capillary Blood Glucose Test for Screening Newly Diagnosed Diabetes and Pre-Diabetes Defined by an Oral Glucose Tolerance Test in Qingdao, China. *Diabetes Care* 2010; 33:545–550.
50. Mohan Viswanathan, Amvijayachandrika Venkatara, Gokulakrishnan Kuppan, Mohan Anjana Ranjit, Ganesan Anbazhagan, Beth Weber Mary and Narayan Venkat. A1C Cut Points to Define Various Glucose Intolerance Groups in Asian Indians. *Diabetes Care* 2010; 33:515–519.
51. Herman William, Dungan Kathleen, Wolffenbuttel Bruce, Buse John, Fahrback Jessie, Jiang Honghua and Martin Sherry. Racial and Ethnic Differences in Mean Plasma Glucose, Hemoglobin A1c, and 1,5-Anhydroglucitol in Over 200 Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94(5):1689-1694.
52. Little RR, Wiedmeyer HM, Huang DH, Goldstein DE, Parsons RG, Kowal R *et al.* A simple blood collection device for analysis of glycohemoglobin (GHB). *Clin Chem* 1998; 44: A 139.
53. McCarter RJ, Hampe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1259–1264.

54. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ *et al.* Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653.
55. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36):prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321: 412–419.
56. Anand SS, Malmberg K, Razak F, Yi QL, Vuksan V, Teo KK *et al.* Diagnostic strategies to detect glucose intolerance in a multi-ethnic population. *Diabetes Care* 2003; 26: 290–296.
57. Ko GTC, Chan JCN, Yeung VTFF, Chow CC, Tsang LWW, Li JKY *et al.* Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1221–1225.
58. McCane DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH *et al.* Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and 2-h plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994; 308: 1323–1328.

59. Jesudason DR, Dunstan K, Leong D, Wittert GA. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes. implications for the use of FPG and HbA1c for cost-effective screening. *Diabetes Care* 2003; 26: 485–490.
60. Ito C, Maeda R, Ishida S, Sasaki H, Harada H. Correlation among fasting plasma glucose, 2-h plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 225–230.
61. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KGMM, O’Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognized diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004; 33: 71–77.
62. Perry R, Clark DO, Shankar R, Ravi MD, Fineberg N, McGill J *et al.* HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with non-diagnostic levels of fasting plasma glucose: the early diabetes intervention program (EDIP). *Diabetes Care* 2001; 24: 465–471.
63. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, Madsen RW, Pettitt DJ, Knowler WC *et al.* Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1994; 37: 252–256.
64. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability. *Diabetes Care* 2006; 29: 352–355.