

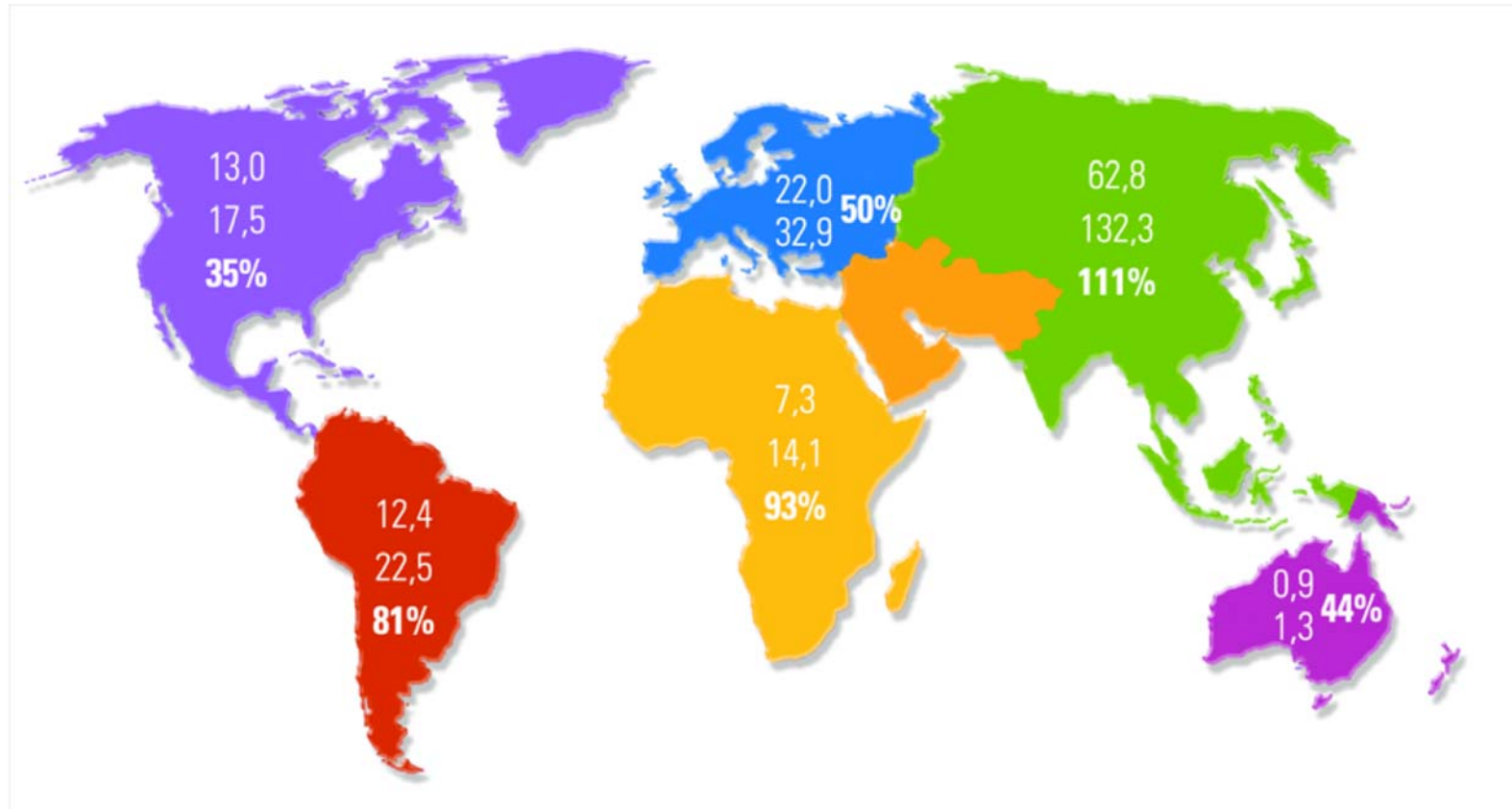
# **HbA1c en el Diagnóstico de Diabetes y estados Prediabéticos**

**Manuel Aguilar**  
**Servicio de Endocrinología y Nutrición**  
**Hospital Universitario Puerta del Mar**  
**Cádiz**

SEMI. Salamanca, enero-2010

# Frecuencia

Proyección Global 1995-2010 (OMS)



**1995: 118 mill**  
**2010: 284 mill**  
**2030: 438 mill**

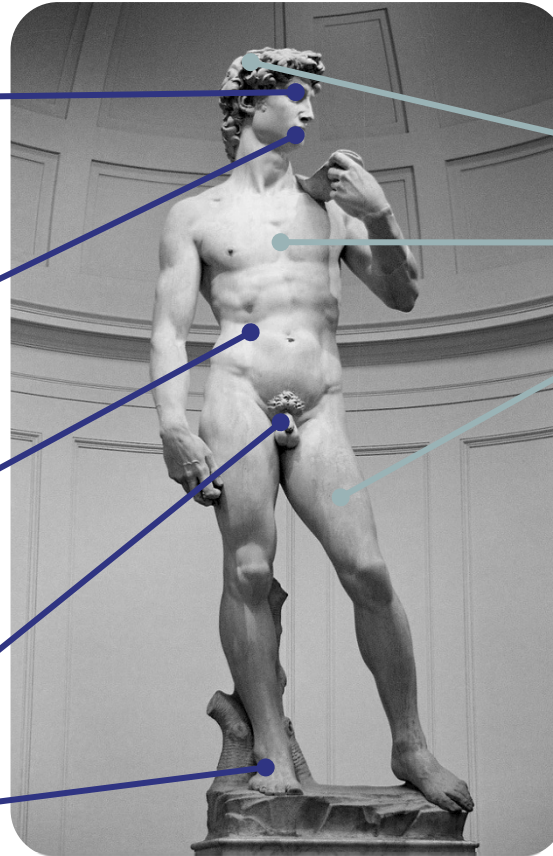
# Morbilidad

**Retinopatía**  
ceguera

**E. Periodontal** x 2-4

**Nefropatía:**  
insuficiencia renal

**Neuropatía:**  
▪ disfunción eréctil  
▪ amputación



**E. cardiovascular: x 2-4**

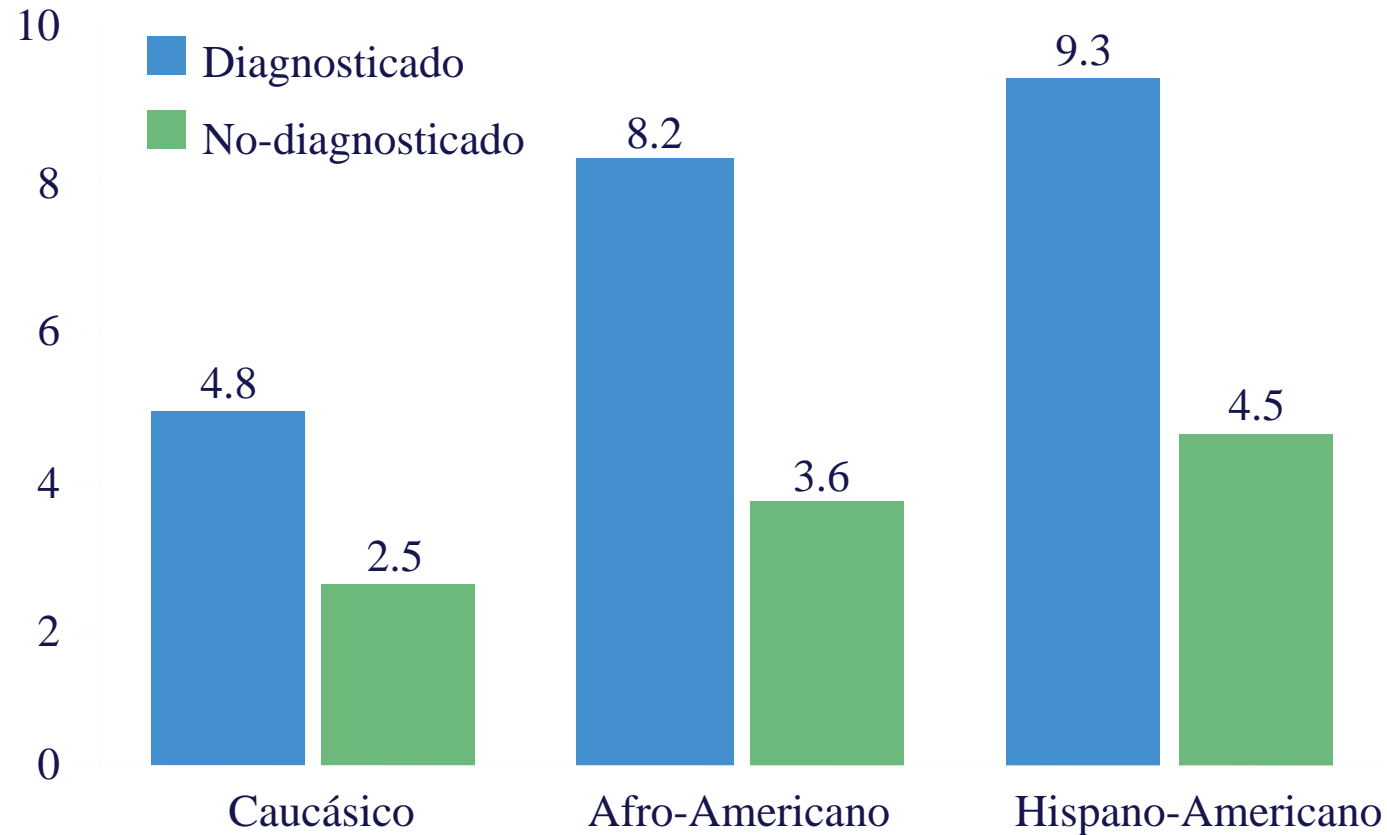
▪ Ictus

▪ Enfermedad coronaria

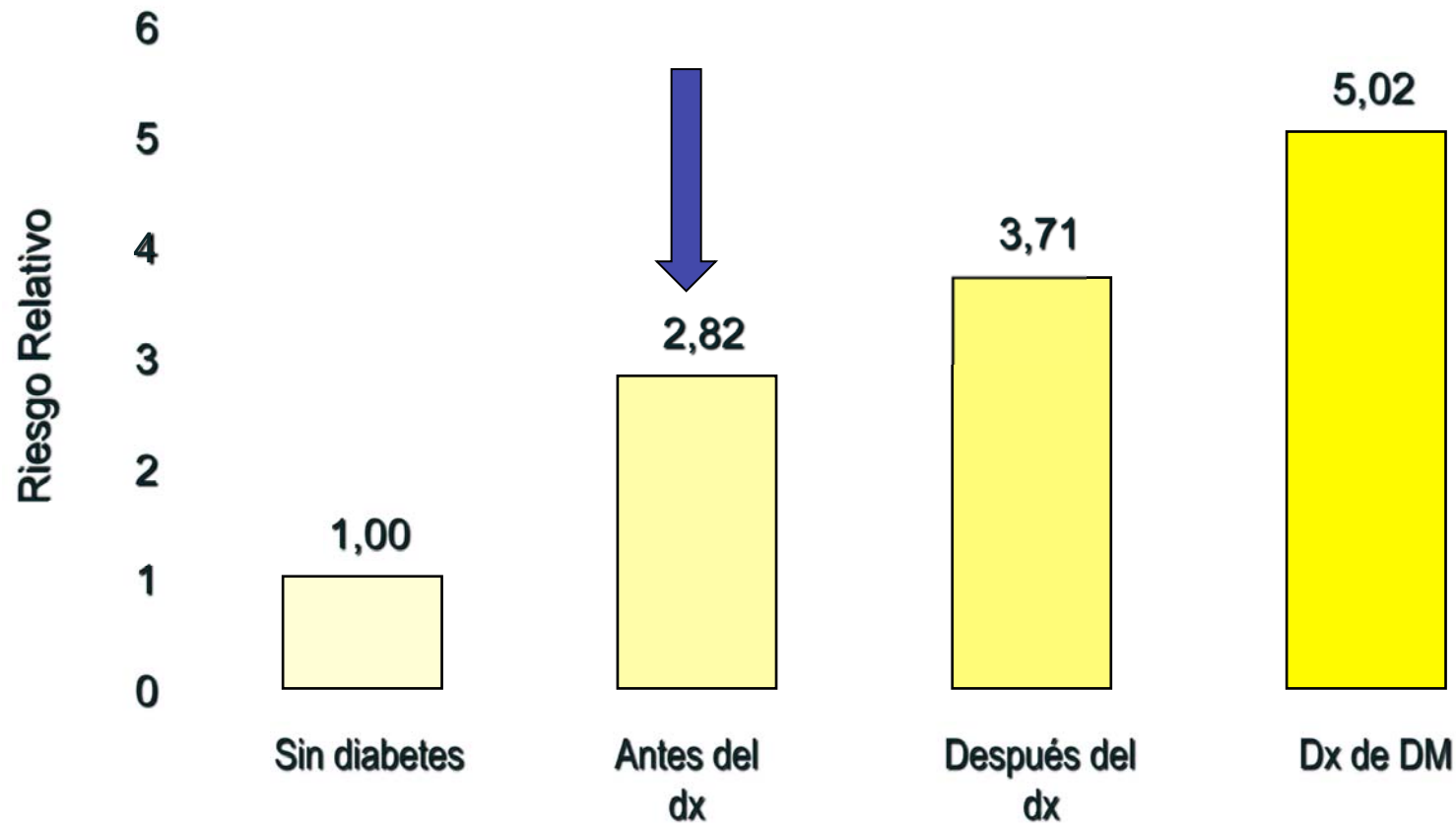
▪ Arteriopatía

**Costes** x 2-4

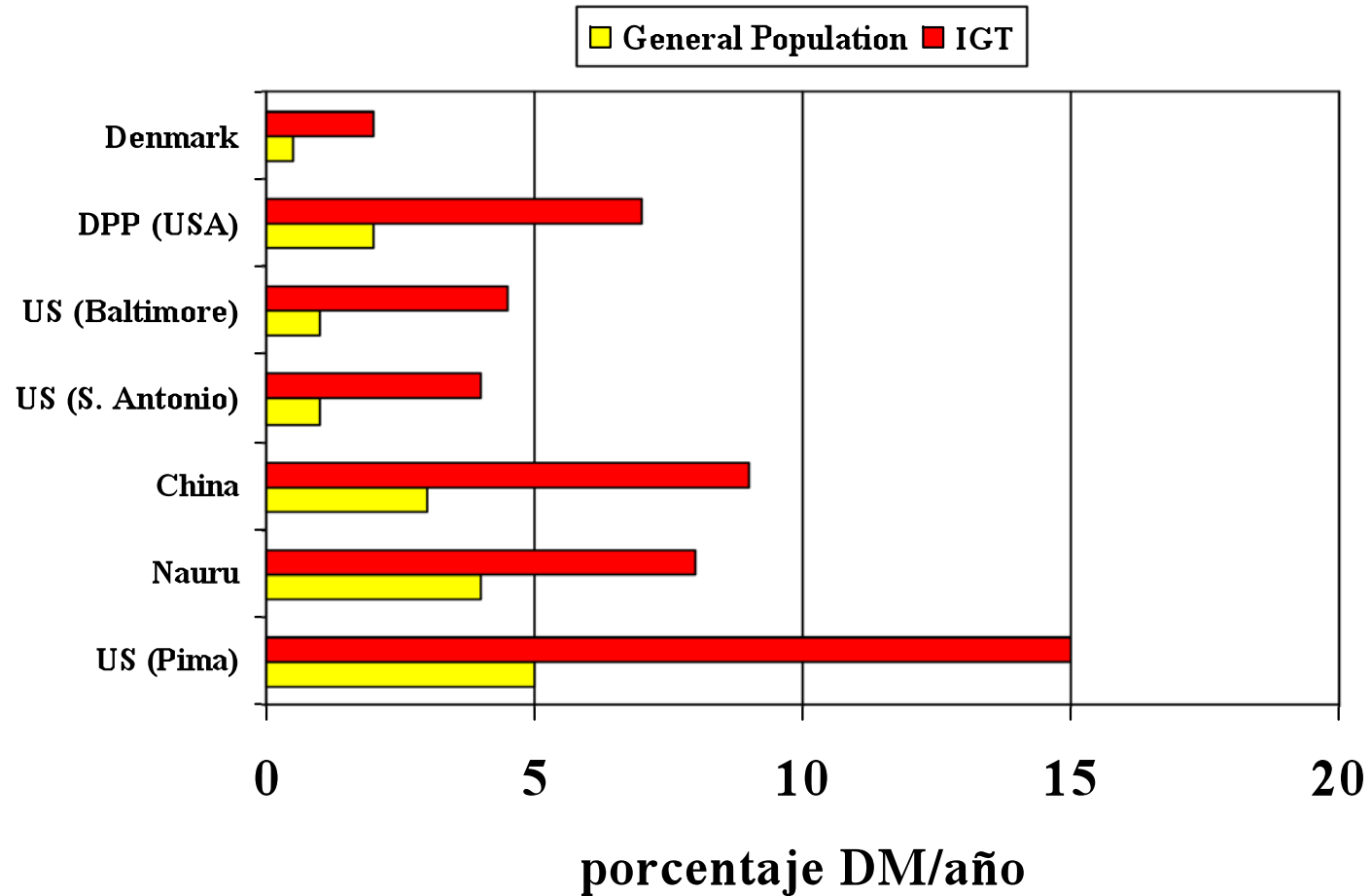
# Prevalencia de Diabetes en USA: Influencia de la etnia



## *Riesgo Relativo de Infarto de miocardio o Ictus y tiempo previo al diagnóstico clínico de diabetes*



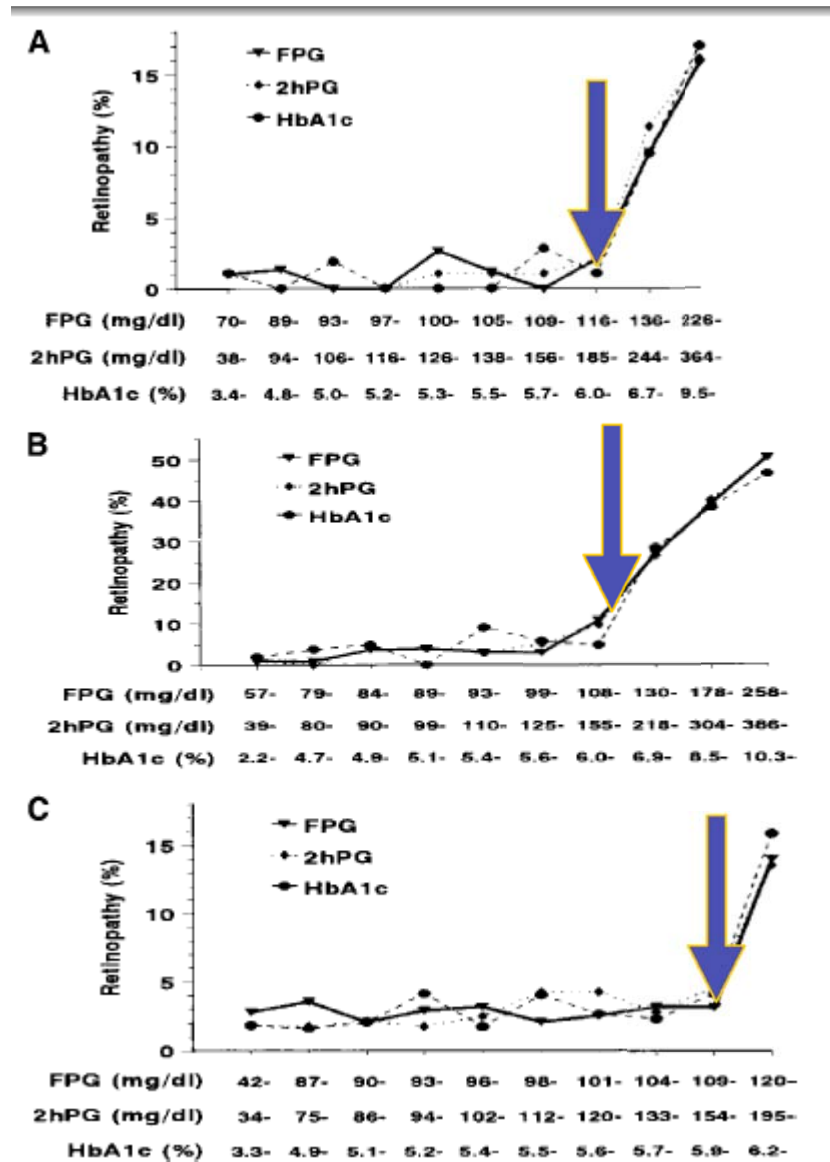
# IGT: Predictor de DM2



## Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado NDDG (ADA) / OMS (1979)

	<i>Glucemia Basal (mg/ dl)</i>	<i>Glucemia casual (mg/ dl)</i>	<i>Sobrecarga Oral Glucosa (mg/ dl)</i>
<b>DM</b>	<b>≥140</b>	<b>≥200</b>	<b>≥200</b>
<b>ITG</b>			<b>140-199</b>
<b>Normal</b>	<b>&lt;140</b>		<b>&lt;140</b>

## Prevalence of retinopathy of FPG, 2HPG, and A1C in Pima Indians (A), Egyptians (B), & NHANES III (C)



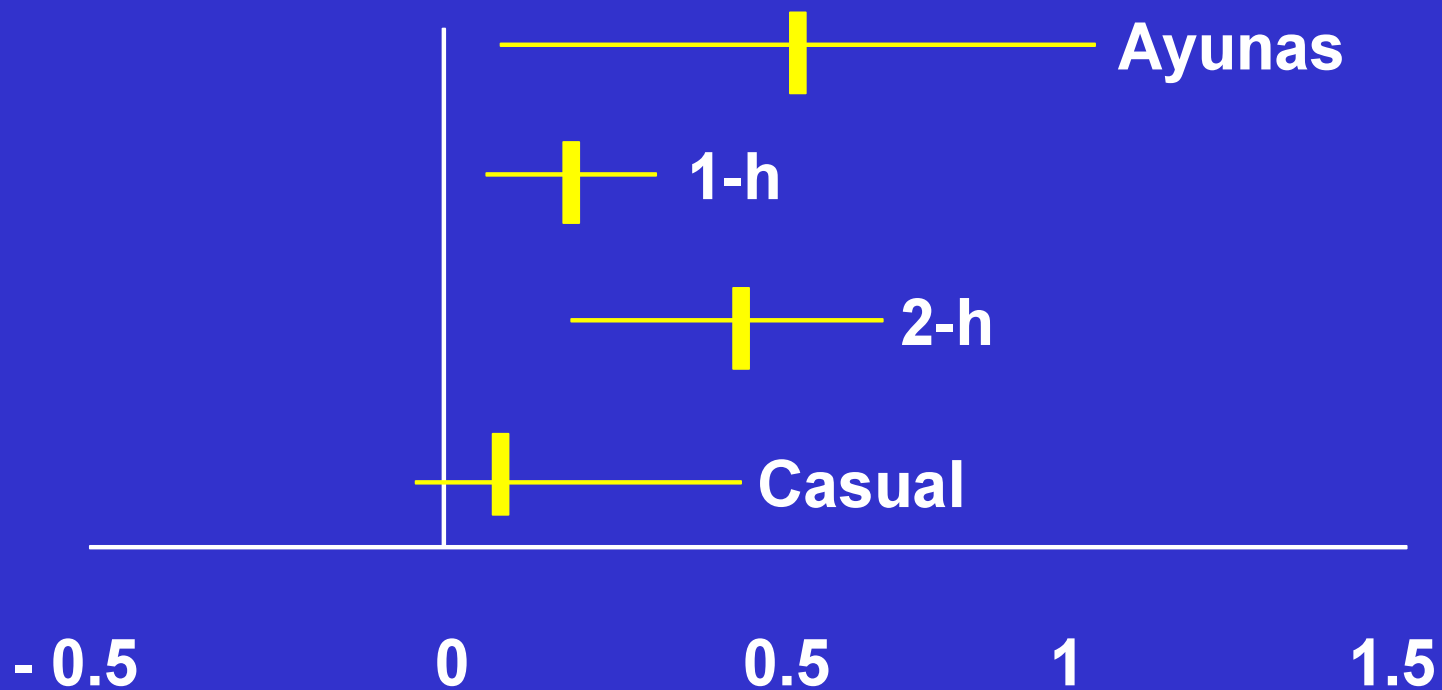


## Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado NDDG (ADA) / OMS (1997)

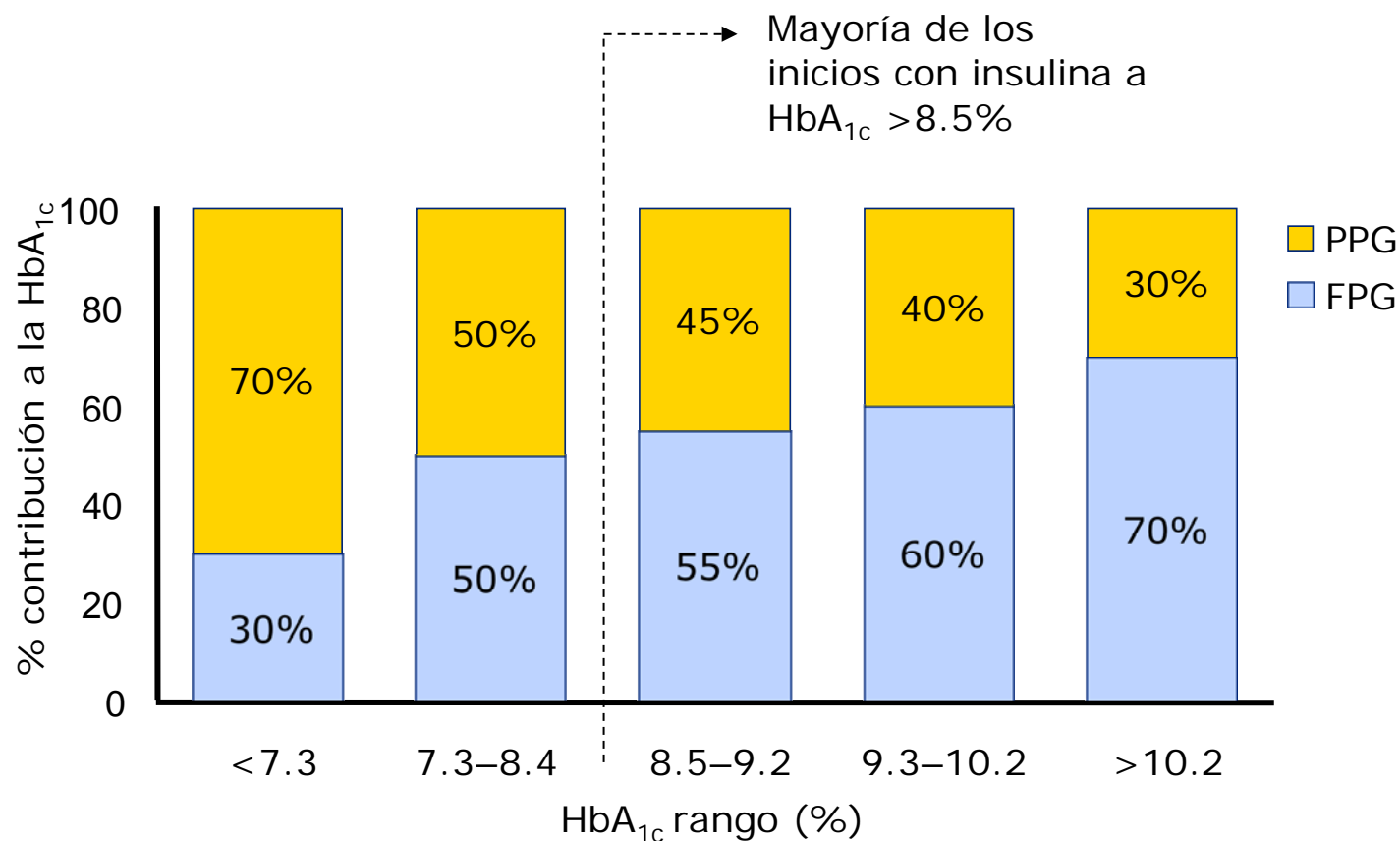
	<i>Glucemia Basal (mg/ dl)</i>	<i>Glucemia casual (mg/ dl)</i>	<i>Sobrecarga Oral Glucosa (mg/ dl)</i>
<b>DM</b>	<b>≥126</b>	<b>≥200</b>	<b>≥200</b>
<b>GAA</b>	<b>110-125</b>		
<b>ITG</b>			<b>140-199</b>
<b>Normal</b>	<b>&lt;110</b>		<b>&lt;140</b>

# Riesgo de ECV y Glucemia

## Metanálisis de 20 Estudios



# Para alcanzar $HbA_{1c} < 7\%$ necesario el control basal y postprandial



*Adaptado de Monnier L et al. Diabetes Care 2003;26:881–5*

## Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado NDDG (ADA) (2003)

	<i>Glucemia Basal (mg/ dl)</i>	<i>Glucemia casual (mg/ dl)</i>	<i>Sobrecarga Oral Glucosa (mg/ dl)</i>
<b>DM</b>	<b>≥126</b>	<b>≥200</b>	<b>≥200</b>
<b>GAA</b>	<b>100-125</b>		
<b>ITG</b>			<b>140-199</b>
<b>Normal</b>	<b>&lt;100</b>		<b>&lt;140</b>

## Terapia intensiva: Reducción de la incidencia de complicaciones

	<u>DCCT</u>	<u>UKPDS</u>
<u>HbA1c</u>	<u>9 → 7.2%</u>	<u>7.9 → 7%</u>
Retinopatía	63%	17-21%
Nefropatía	54%	24-33%
Neuropatía	60%	-
ECV	-	16% (ns)

## ***Trials on Glucose control and CVD***

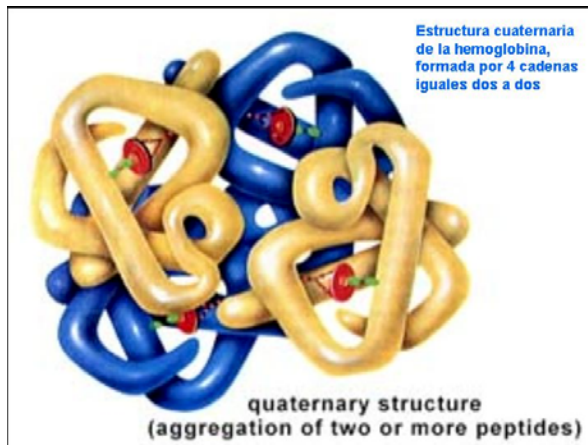
<b>Trial/year publicat.</b>	<b>Num</b>	<b>DM duration (y)</b>	<b>HbA1c target (%)</b>	<b>Age (y)</b>	<b>CVD (%)</b>	<b>Follow -up /y)</b>
<b>ACCORD 2008</b>	<b>10.25 1</b>	<b>10</b>	<b>&lt;6</b>	<b>62</b>	<b>35.2</b>	<b>3.4 (stop)</b>
<b>ADVANCE 2008</b>	<b>11.14 0</b>	<b>8</b>	<b>≤ 6,5</b>	<b>66</b>	<b>32.2</b>	<b>4.9</b>
<b>UKPDS 1998</b>	<b>3.867</b>	<b>New dx</b>	<b>7</b>	<b>53</b>	<b>2.0</b>	<b>5.0</b>
<b>VADT 2009</b>	<b>1.791</b>	<b>11</b>	<b>&lt;6</b>	<b>60</b>	<b>40.4</b>	<b>5.6</b>

## Recomendaciones Actuales: Objetivo HbA<sub>1c</sub>

- **HbA<sub>1c</sub> < 7%** (ADA/EASD)
- **HbA<sub>1c</sub> ≤ 6.5%** (IDF, AACE, NICE)

# Hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>)

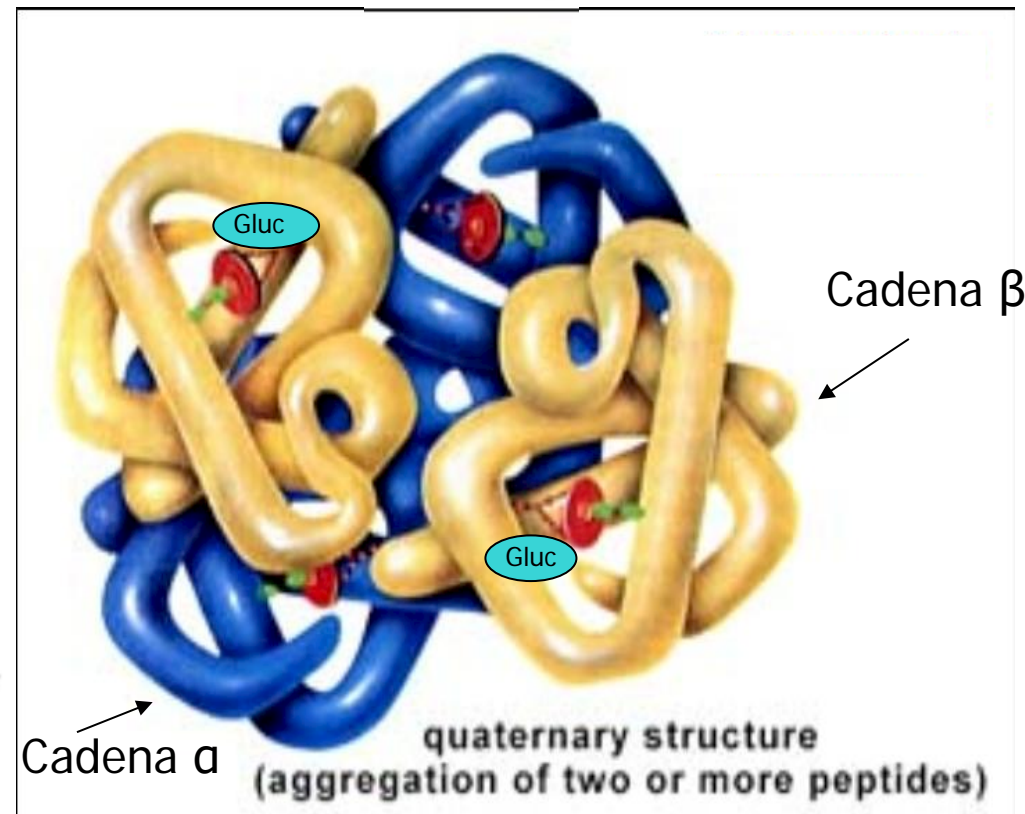
HbA



*IFCC, HbA<sub>1c</sub> es el aducto estable de la Glucosa sobre el aa Valina N-terminal de la cadena-β de la Hemoglobina.*

*Clin Chem Lab Med 2007; 45: 1081*

HbA<sub>1c</sub>

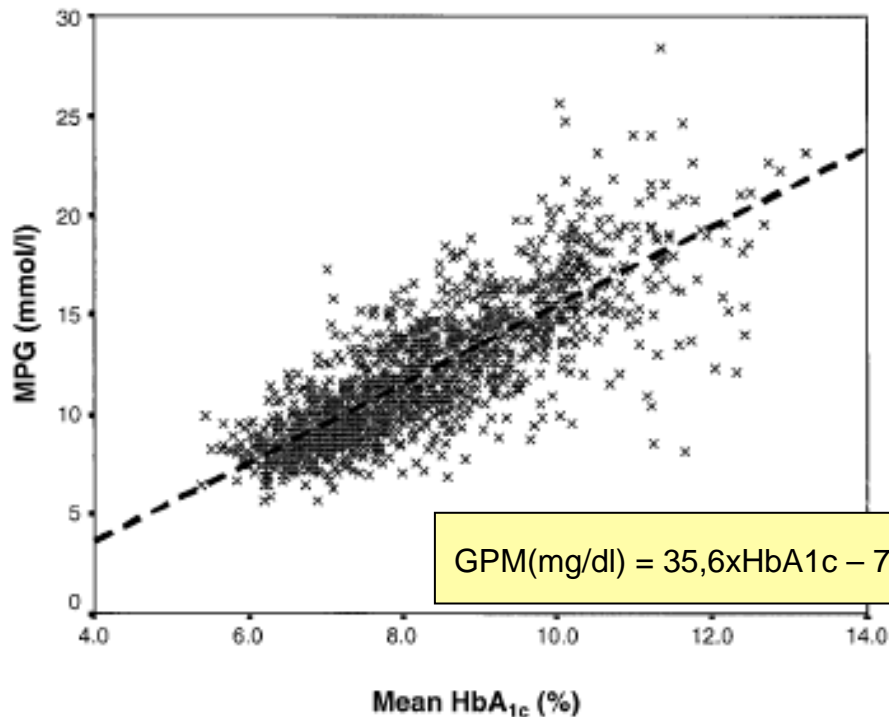




# Relación entre Glucosa Plasmática Media y HbA1c

## Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA<sub>1c</sub>

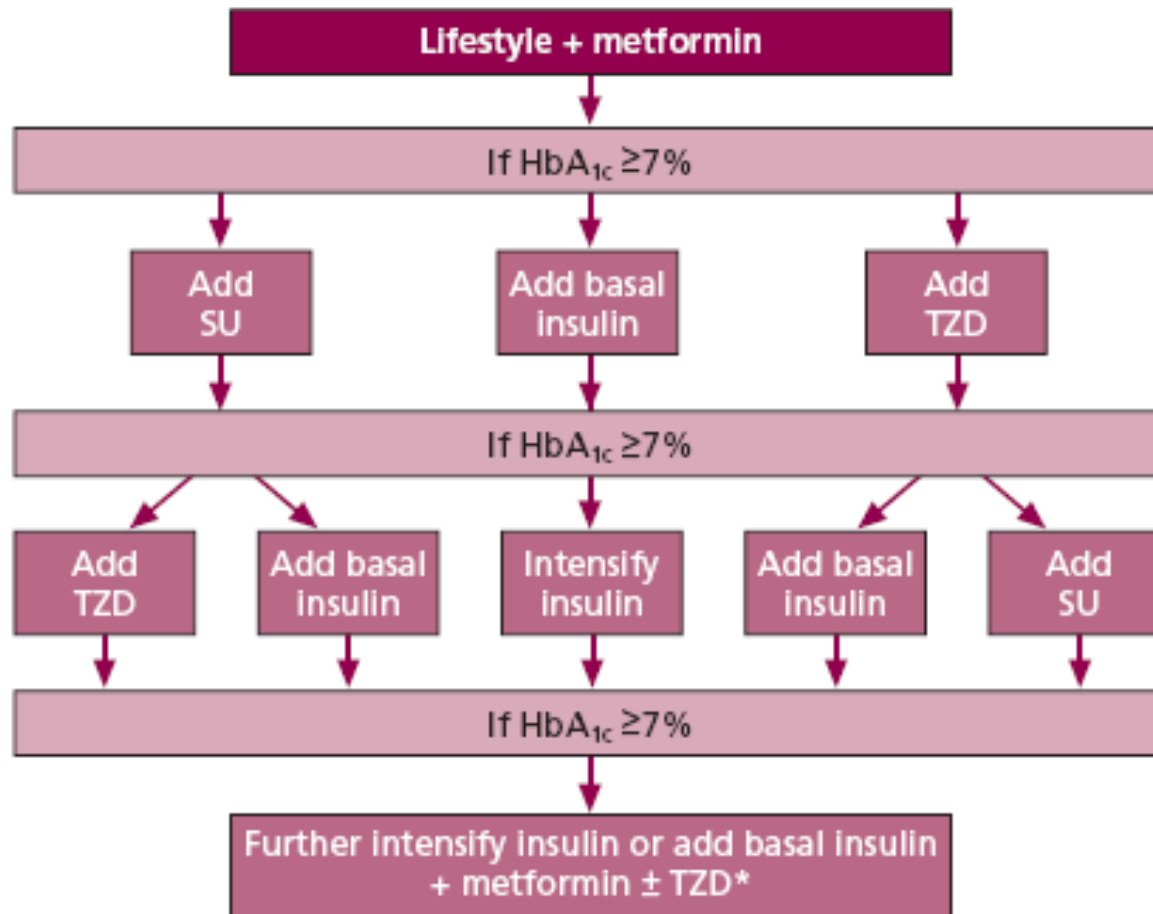
*Rohlfing CL et al. Diabetes Care 2002; 25: 275*



- Estudio retrospectivo DCCT
- Objetivo: Relación HbA1c vs GP
- Diseño:
  - Pacientes 1439 DM-1
  - HbA1c 26056 determ.
  - Perfil glucémico 7 puntos
  - Visita trimestral
  - Seguimiento medio 6,5 años

## Management hyperglucemia in T2DM: ADA-EASD

2006



Key: SU = sulphonylurea; TZD = thiazolidinedione

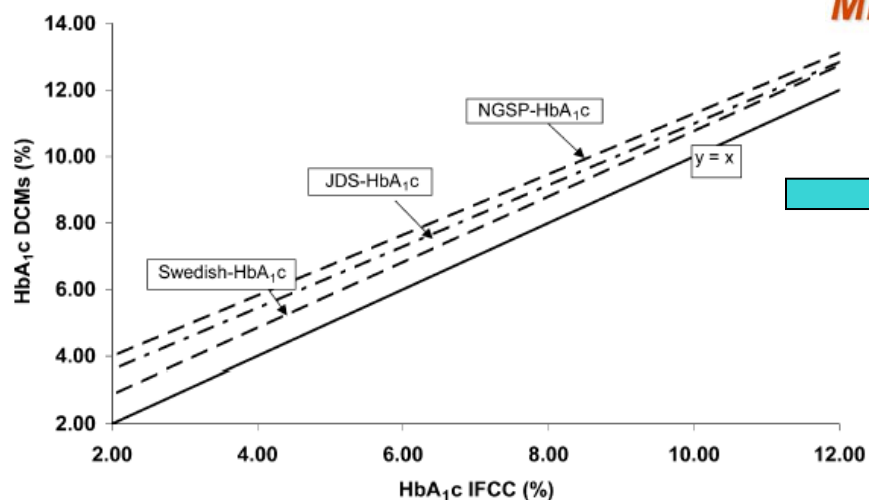
\* TZD with insulin is off-label in the UK

# *Estandarizar la determinación de HbA1c*

- **Existen más de 30 métodos para HbA1c**
  - Cromatografía intercambio iónico (HPLC)
  - Cromatografía de afinidad (boronato)
  - Inmunoturbidimétricos (mAb)
- **Programas de Estandarización**
  - **Programas Estandarización Locales (DCMs)**
    - USA: NGSP(DCCT/UKPDS) (1994)
    - Japón: JDS/JSCC (1995)
    - Suecia: Mono-S
  - **Programa de Referencia:**
    - IFCC (2001)

# Ecuaciones Maestras

Miedema K. *Diabetologia* 2004; 47: 1143



1. between IFCC and NGSP:  
 $y(\text{NGSP})=0.915x(\text{IFCC})+2.15$
2. between IFCC and JDS/JSCC:  
 $y(\text{JDS/JSCC})=0.927x(\text{IFCC})+1.724$
3. between IFCC and the Swedish MonoS:  
 $y(\text{MonoS})=0.989x(\text{IFCC})+0.884$

Table 2. Comparison of the IFCC HbA<sub>1c</sub> Reference Method with the national DCMs: combined results for the four method-comparison studies.

	Reference system		
	NGSP-NRL	JDS/JSCC-NRL	Swedish-RL
No. of samples	26	26	26
Intercept, %	2.152 <sup>a</sup>	1.724 <sup>a</sup>	0.884 <sup>a</sup>
SE, %	0.060	0.065	0.080
→ 95% confidence interval, %	2.049–2.256	1.590–1.859	0.718–1.049
Slope	0.9148 <sup>a</sup>	0.9274 <sup>a</sup>	0.9890
SE	0.0075	0.0098	0.012
→ 95% confidence interval	0.899–0.930	0.907–0.948	0.964–1.014
RMSE <sup>b</sup>	0.084	0.109	0.134
→ r <sup>2</sup>	0.968	0.997	0.997

<sup>a</sup> Significant deviation of slope from 1 or intercept from 0 (P < 0.001).  
<sup>b</sup> RMSE, root mean square error.

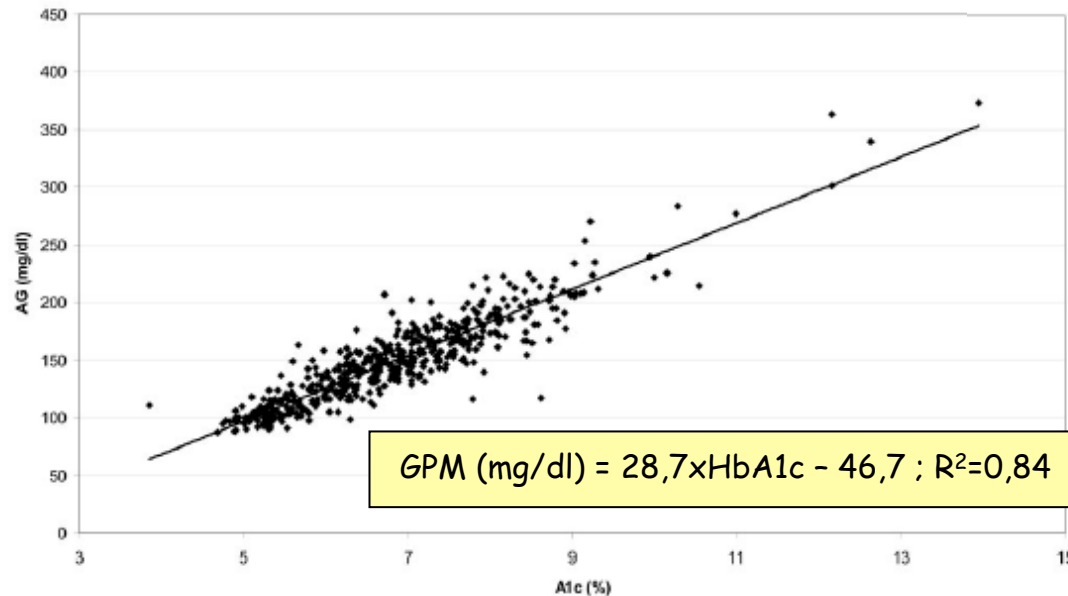
*Clin Chem* 2004; 50: 166

# Relación entre Glucosa Plasmática Media Estimada y HbA1c

## Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values

*Nathan DM et al. Diabetes Care 2008; 31: 1473*

**Estudio ADAG** (A1c Derived Average Glucose)



- Estudio observacional multinacional:
  - US, Europa, Africa y Asia
- Objetivo: relación HbA1c y GM
- Cohorte de 507 indiv. estables (cg)
  - 268 DM-1
  - 159 DM-2
  - 80 noDM
- GPM: 2700 det/indv. (MCGP+7p)
- HbA1c (NGSP) al inicio y al final
  - Cuatro Métodos
- Duración: 3 meses



# Consenso Internacional

---

## **Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement**

---

ADA, EASD, IFCC y IDF (Milán, Mayo 2007)

*Diabetologia 2007; 50: 2042*  
*Diabetes Care 2007; 30:2399*

1. La HbA1c debe ser estandarizada a nivel mundial
2. IFCC se considera el método de referencia
3. Los resultados de A1c se deben informar en unidades IFCC (mmol/mol) y NGSP (%)
4. Los métodos utilizados deben tener CV<4% pero el objetivo final será CV<2%.
- 5.- En situaciones transitorias, informar en unidades previas y en NGSP/DCCT (%).
6. Si se cumplen las expectativas, la eGM a partir de A1c también será informada

# Unidades IFCC en mmol/mol para Hba1c

Programa	Lim. Super	Objetivo	Mal control
NGSP (%)	6	7	>8
IFCC (%)	4,2	5,3	>6,4
IFCC (mmol/mol)	42	53	>64
eGM (mg/dl)	125,5	154,2	>183

$$IFCC \text{ mmol/mol} = IFCC (\%) \times 10$$



### **Autores**

R. Goberna,  
M. Aguilar-Diosdado<sup>1</sup>,  
K. Santos-Rey, J. Mateo

Servicio de Bioquímica Clínica.  
Hospital Universitario  
«Virgen Macarena». Sevilla.  
<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología  
y Nutrición. Hospital Universitario  
«Puerta del Mar». Cádiz

### **Documento de consenso**

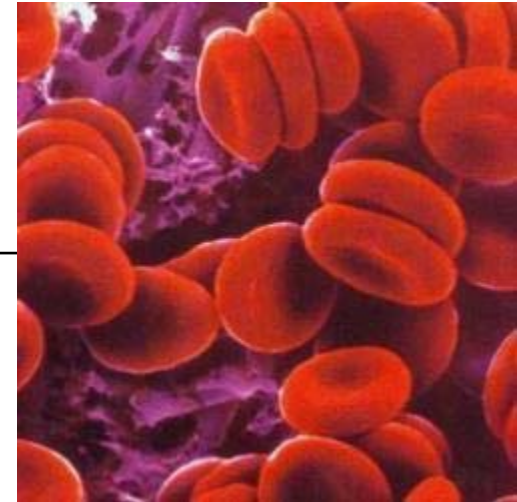
# **Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA<sub>1c</sub> en España**

Consensus document for the harmonization of HbA<sub>1c</sub>  
results in Spain



# Consenso Nacional

Sevilla, Noviembre 2008



- 1.- **Utilizar métodos trazables** al método de referencia de la **IFCC**.
- 2.- Emitir los **resultados en unidades NGSP/DCCT (%)** y en **unidades IFCC (mmol/mol)**.
- 3.- Las **publicaciones y guías clínicas** incluirán los **dos tipos de unidades** .
- 4.- **Transformaciones a unidades NGSP/DCCT (%)**, mediante **ecuaciones** de conversión.
- 5.- Los **métodos** utilizados deben tener **C.V.<4%**, pero el **objetivo final** será **C.V.<2%**.
- 6.- En **situaciones transitorias**, informar en unidades previas y en NGSP/DCCT (%).
- 7.- Las sociedades científicas se comprometen a **informar y difundir el documento**.
- 8.- La inclusión de la **glucosa media estimada (GMe)** no tiene una **evidencia científica** suficiente .

# Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA1c en España

- Utilizar métodos trazables al de referencia de la IFCC.
- HbA1c en unidades NGSP/DCCT (%) y IFCC (mmol/mol).
- Transformación a unidades DCCT/NGSP (%) mediante ecuaciones de conversión.
- Los métodos utilizados deben tener un CV < 4%.
- La inclusión de la glucosa media estimada junto a la HbA1c en los informes no tiene evidencia científica suficiente.
- Se requiere mayor investigación de significado diagnóstico y pronóstico

---

Reviews/Commentaries/ADA Statements

**ADA WORKGROUP REPORT**

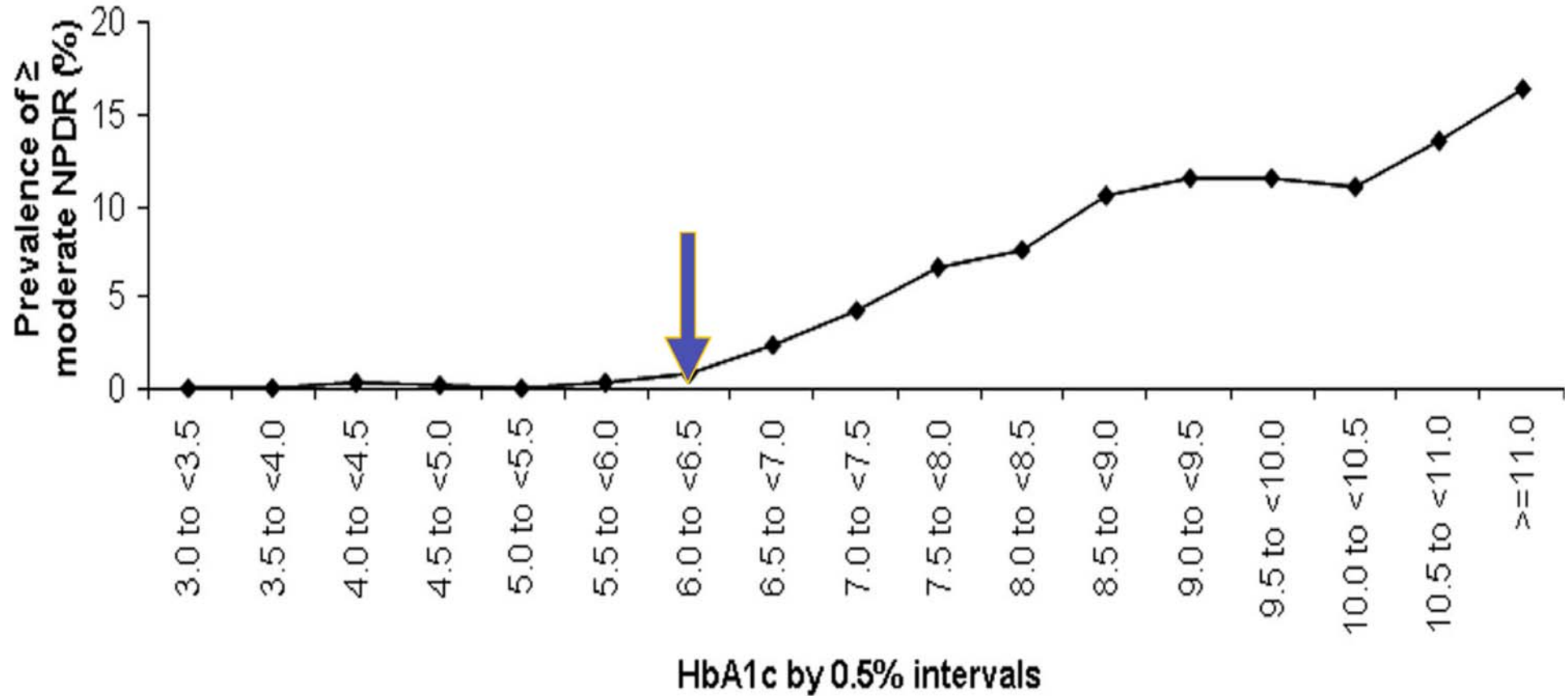
---

# **International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes**

---

**DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 7, JULY 2009**

**Prevalence of retinopathy in participants aged 20–79 years  
(n=22.000; 9 countries)**



## **HbA1c para el Dx de DM**

- **Expresa glucemia media y riesgo de complicaciones**
- **Mejor estandarización (DCCT/UKPDS)**
- **Menor variabilidad biológica y mejor valor preanalítico**
- **No requiere ayunas ni tiempos seriados**
- **No se afecta por cambios agudos glucémicos**
- **Utilizado para iniciar y continuar el tratamiento**

# **Dx de Diabetes Mellitus**

**HbA1c  $\geq 6,5\%$**

# HbA1c para el Dx de DM

- **Confirmar dx repitiendo HbA1c (salvo clínica y glucemia =>200 mg/dl)**
- **HbA1c está indicado para el dx en niños si se sospecha DM pero no hay clínica ni hiperglucemia =>200 mg/dl**
- **Si no es posible determinar HbA1c , se mantienen los criterios glucémicos**

# **HbA1c para el Dx de DM**

## **Excepciones**

- **Pacientes con enfermedad que dificulta su interpretación (hemoglobinopatía o anormal turnover del eritrocito)**
- **Pacientes diagnosticados con criterios glucémicos**
- **Diabetes tipo 1 (salvo sospecha sin clínica ni hiperglucemia)**
- **Diagnóstico de DM en embarazo**



# ***Población de Riesgo de DM***

- El riesgo de DM basado en el valor glucémico es un *continuum*
- No existe un punto de corte para el incremento del riesgo
- Los estados de IFG y IGT desaparecen con la HbA1c como dx
- Medidas de prevención:
  - Pacientes con valores de HbA1c 6.0-6.4%
  - Pacientes con valores de HbA1c <6.0% con otros FR de DM
- Nivel de HbA1c para la intervención preventiva según:
  - Naturaleza de la intervención
  - Recursos disponibles
  - Tamaño de la población

## Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ADA; Diabetes Care 33, 2010

<i>Denominación</i>	<i>Glucemia Basal (mg/ dl)</i>	<i>Glucemia casual (mg/ dl)</i>	<i>Sobrecarga Oral Glucosa (mg/ dl)</i>
<b>DM</b>	<b>≥126</b>	<b>≥200</b>	<b>≥200</b>
<b>GAA</b>	<b>100-125</b>		
<b>ITG</b>			<b>140-199</b>
<b>Normal</b>	<b>&lt;100</b>		<b>&lt;140</b>

## Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ADA; Diabetes Care 33, 2010

<i>Denominación</i>	<i>Glucemia Basal (mg/dl)</i>	<i>Glucemia casual (mg/dl)</i>	<i>Sobrecarga Oral Glucosa (mg/dl)</i>	<i>HbA1c (%)</i>
DM	≥126	≥200	≥200	≥6,5
GAA	100-125			
ITG			140-199	
Normal	<100		<140	<5,7*

**\*HbA1c 5,7-6,4%: Riesgo de DM**

# Diagnosis of GDM

<b><u>100 g SOG</u></b>	<b><u>Glucemia (mg/dl)</u></b>
<b>Ayuno</b>	<b>95</b>
<b>1-h</b>	<b>180</b>
<b>2-h</b>	<b>155</b>
<b>3-h</b>	<b>140</b>
<b><u>75 g SOG</u></b>	<b><u>Glucemia (mg/dl)</u></b>
<b>Ayuno</b>	<b>95</b>
<b>1-h</b>	<b>180</b>
<b>2-h</b>	<b>155</b>

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus  
ADA; Diabetes Care 33, 2010

**Editorial**

## ¿Hemoglobina A<sub>1c</sub> en el diagnóstico de la diabetes mellitus? Pros y contras

*Hemoglobin A<sub>1c</sub> for the diagnosis of diabetes mellitus? Pros and cons*

M. Aguilar Diosdado

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

...apoyar las conclusiones de este documento de la ADA, la EASD y la IDF...

Es preciso conocer el impacto que su aplicación conllevaría sobre la **incidencia** actual de diabetes, el **coste** sobre el sistema sanitario y la **sensibilidad** y **especificidad** para identificar la población subsidiaria de intervención preventiva.