

Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones

Some updated features on glycosylated hemoglobin and its applications

Eduardo Álvarez Seijas^I; Teresa M. González Calero^{II}; Eduardo Cabrera Rode^{III}; Ana Ibis Conesa González^{IV}; Judith Parlá Sardiñas^I; Elis Alberto González Polanco^V

^I Especialista de I Grado en Endocrinología y en Medicina General Integral. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Endocrinología y en Medicina General Integral. Instructora. INEN. La Habana, Cuba.

^{III} Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Instructor. INEN. La Habana, Cuba.

^{IV} Especialista de I Grado en Endocrinología. Instructora. INEN. La Habana, Cuba.

^V Especialista de I Grado en Cirugía General. Instructor. MINSAP. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La hemoglobina glucosilada es un examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, y brinda un buen estimado del control glucémico durante los últimos 3 meses en personas prediabéticas y diabéticas, por lo que habitualmente se utiliza en el monitoreo de esta enfermedad. Un comité de expertos en diabetes, formado en el año 2008, analizó la relación entre la exposición glucémica a largo plazo y las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, y recomienda esta prueba como una nueva herramienta diagnóstica para esta enfermedad. Por la importancia de este tema para la práctica médica, se realiza una descripción actualizada de los antecedentes, metodología, interpretaciones y usos de este examen.

Palabras clave: HbA1c, A1c, hemoglobina glicosilada, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Glycosylated hemoglobin is an examination measuring the amount of hemoglobin glycosylated in blood and gave a good estimated of the glycemia control during the

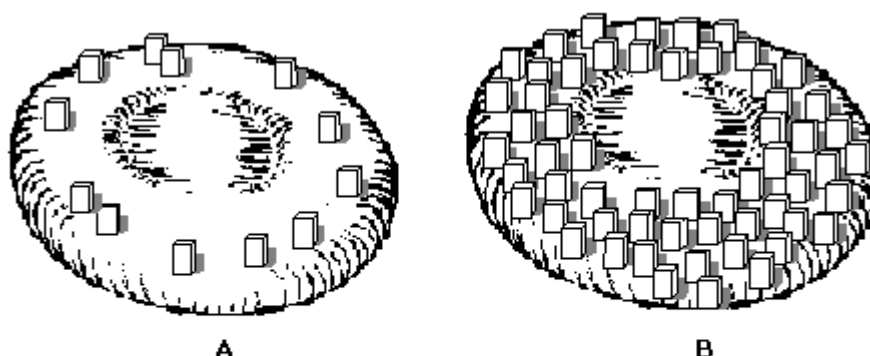
last three months in prediabetic and diabetic persons, thus, usually it is used in monitoring of this disease. An expert committee on diabetes created in 2008, analyzed the relationship between the long-term glycemia exposition and the chronic complications of diabetes mellitus, and recommended this type of test as a new diagnostic tool for this disease. Due to the significance of this topic for medical practice, an updated description of backgrounds, methodology, interpretation and uses of this examination is performed.

Key words: HbA1c, A1c, glycosylated hemoglobin, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobina es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos, y permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo. Los glóbulos rojos viven aproximadamente 120 días, y durante todo ese tiempo la hemoglobina sufre un proceso llamado glucosilación, que consiste en la incorporación de glucosa a su molécula. El aumento sostenido de la glucemia hace que la glucosilación sea más intensa, y mayor el porcentaje de hemoglobina glucosilada con respecto a la hemoglobina normal.¹⁻³

La hemoglobina glucosilada (hemoglobina A1c, Hb1c, HbA1c, o A1c)⁴ es un examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, y brinda un buen estimado de qué tan bien está siendo tratada la diabetes mellitus (DM) durante los últimos 3 meses (Fig. 1).⁵ En general, cuanto más alto sea el nivel de HbA1c, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar complicaciones oculares, renales, vasculares y de los nervios periféricos.⁶



Fuente: Tomado de *Department of Health-Diabetes Centre, Royal Adelaide.*

Fig. 1 A. HbA1c ideal. **1 B.** HbA1c elevada.

Las hemoglobinas glucosiladas pueden ser A1a, A1b y A1c. Estas hemoglobinas son producto de una pequeña modificación posintética de la hemoglobina A. La hemoglobina A1c representa del 3 al 6 % de la hemoglobina total de los individuos

sanos, y puede doblarse (e incluso triplicarse) en pacientes con DM según sus niveles de glucemia.¹⁻⁶

Hasta hace poco tiempo no se recomendaba este examen para el diagnóstico de la DM, sin embargo, varios estudios recientes demostraron frecuencias de distribución similares entre la HbA1c y la glucemia en ayunas para este fin.^{7,8} Por esta razón nos motivamos a realizar una revisión, con el fin de actualizar el conocimiento médico que existe sobre el tema.

Antecedentes históricos

Podemos resumir brevemente la historia de esta molécula de la manera siguiente:

- Fue identificada por primera vez por *Huisman* y *Meyering* en 1958, usando un método cromatográfico.⁹
- Se caracterizó como una glucoproteína en 1968 por *Bookchin* y *Gallop*.¹⁰
- El incremento de sus valores en la DM fue descrito por primera vez en 1969 por *Samuel Rahbar* y otros.¹¹
- Las reacciones bioquímicas que llevan a su formación se describieron en 1975 por *Bunn* y otros.¹²
- El uso de la hemoglobina A1c para el monitoreo del control del metabolismo de la glucosa, en pacientes diabéticos, se propuso por *Anthony Cerami*, *Ronald Koenig* y otros en 1976.¹³
- Los estudios *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostraron la importancia de su uso en el seguimiento y control de la DM 1 y 2.¹⁴
- En 1997 el reporte del Comité de Expertos en Diabetes niega el uso de la HbA1c como diagnóstico de DM, en parte por su pobre estandarización.¹⁵
- El reporte del Comité de Expertos del año 2003 anota que, a pesar de que el Programa Nacional de Estandarización de la Hemoglobina Glucosilada tuvo éxito en la estandarización de la gran mayoría de los análisis realizados en Estados Unidos, el uso de la HbA1c todavía presentaba desventajas, y reafirmó la previa recomendación de no utilizarla en el diagnóstico de la DM.¹⁶
- Un examen actualizado de las mediciones de laboratorio de glucemia y HbA1c por el actual Comité Internacional de Expertos (2008), indica que con los avances en la instrumentación y estandarización, y la precisión en la medición de la HbA1c concuerda con la de la glucemia.¹⁵

Medición de la HbA1c

Existen diferentes métodos para cuantificarla, algunos miden el total de las hemoglobinas glucosiladas, pero otros, exclusivamente la concentración de la hemoglobina A1c.¹⁷⁻²⁰ En general, esta última es la que se utiliza con mayor frecuencia en los últimos años.

Existen diversas técnicas para la medición de la HbA1c, unas se basan en las diferencias de carga (cromatografía líquida de alta representación [HPLC]) y otras en la estructura (afinidad por el boronato o técnica de inmunoensayo combinado con química general).^{17,18}

Inicialmente su estandarización fue mínima y los resultados variaban según los métodos empleados.¹⁹ En los años 1990 fueron desarrollados varios programas de estandarización de la HbA1c, más notable en Suecia, Japón y los Estados Unidos. El sistema que más se adopta es el del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), cuyos resultados son comparables con aquellos reportados en los estudios DCCT y UKPDS. Este método es muy utilizado en el mundo, y redujo las variaciones de HbA1c entre laboratorios.²⁰

Con el propósito de mejorar este último acápite, la *International Federation for Clinical Chemistry* (IFCC),²⁰ desarrolló un método de medición de HbA1c que utiliza un hexapéptido N-terminal enclavado en la cadena beta de la hemoglobina por la enzima endoproteinasa Glu-C. Los hexapéptidos glucosilados y no glucosilados son separados unos de otros por *high performance liquid chromatography* (HPLC) y cuantificadas por métodos de espectrometría o electroforesis. Este sistema produce valores absolutos de HbA1c que son 1,5 a 2,0 % menores que el sistema NGSP,²¹ dados por la gran especificidad de este método. Sin embargo, este es técnicamente complejo, consume más tiempo y es de mayor costo, por lo que no se usa como rutina en la práctica médica.²⁰

Recientemente se incorporaron los dispositivos manuales *Point-of-Care* (POC), que proporcionan resultados inmediatos y están certificados por el Programa Nacional de Estandarización de la Glycohemoglobina según los resultados del DCCT ([Fig. 2](#)).²²



Fig. 2. Dispositivos *Point-of-Care* (POC) para la determinación de HbA1c.

Interpretación de los resultados

La HbA1c es usualmente reportada como el por ciento total de hemoglobina, tomando los valores del NGSP, que son los más usados. Para evitar confusiones con estos valores, y en conformidad con el Sistema Internacional de Unidades, los resultados IFCC son reportados en mmol/mol.^{20,23} Por ejemplo, un resultado de HbA1c de 7 % (en unidades NGSP) es equivalente a 53 mmol/mol (en unidades IFCC), y a un promedio glucémico de 9,5 mmol/L (150 mg/dl). Asimismo, uno de 6 % es equivalente a 42 mmol/mol, y a un promedio glucémico de 6,7 mmol/L (120 mg/dl). Un documento de consenso sobre la estandarización de la HbA1c,²⁴ recomienda que sus valores pueden ser reportados en mmol/mol (IFCC) o en % (NGSP).

En personas no diabéticas el valor normal de la HbA1c es <6 %. En los diabéticos, cifras menores de 7 % muestran un buen control metabólico, pudiéndose aceptar niveles mayores en los ancianos. Los niveles de hemoglobina glucosilada no son similares, pero sí equivalentes con los de glucemia en plasma venoso ([tabla](#)). Además, representan en mejor medida el grado de control metabólico que una muestra aislada de glucemia, ya sea en ayunas o posprandial, por lo que las variaciones en el tratamiento de la DM frecuentemente se basan en sus resultados. Las personas diabéticas con buen control glucémico muestran niveles de HbA1c dentro de los rangos de la normalidad.^{5,25-27}

Tabla. Relación aproximada entre los niveles de glucosa en sangre venosa y el valor de la HbA1c^{21,27}

HbA1c (%)	Glucosa en sangre	
	mmol/L	mg/dL
4	3,3	60
5	5,0	90
6	6,7	120
7	9,5	150
8	11,5	180
9	13,5	210
10	15,5	240
11	16,5	270
12	17,7	300
13	18,3	330
14	20,0	360

Fuente: Clin Chem. 2004;50:166-74.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) recomiendan valores de corte de HbA1c para control glucémico menores de 6,5 %, mientras que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) refiere cifras inferiores a 7,0 %.²⁸ Resultados recientes de grandes investigaciones que comparan los valores de corte de HbA1c (< de 6,5 %), sugieren que los beneficios no son mayores en comparación con el incremento del riesgo de episodios de hipoglucemias, debido al estricto control glucémico requerido para lograr estas cifras. Valores "adecuados" de HbA1c en pacientes diabéticos pueden enmascarar una historia reciente de hipoglucemia alternando con picos hiperglucémicos.²⁹

Factores que interfieren en la interpretación de los resultados

Los resultados pueden diferir dependiendo de la técnica utilizada, la edad del sujeto, y las variaciones biológicas entre individuos. Dos individuos con igual promedio de glucemias pueden tener diferentes medidas de HbA1c tanto como 1 %.^{30,31} Las variaciones encontradas con respecto a grupos raciales o étnicos son relativamente pequeñas ($\leq 0,4$ % HbA1c) y no son clínicamente significantes. Su

incremento con la edad es alrededor de 0,03 % por año en individuos no diabéticos, y algunos autores concluyen que este incremento es mínimo y no se necesitan cambios en cuanto a las metas entre los diferentes grupos de edades.^{20,30,31}

Niveles de HbA1c no esperados pueden encontrarse en personas que recibieron recientemente una transfusión de sangre o glóbulos, o con un conteo subnormal de hematíes, como en los individuos con anemias crónicas (déficit de hierro, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, drepanocitosis, paludismo, pérdida de sangre crónica, o alguna otra condición que cause muerte prematura de las células rojas). Asimismo, niveles de HbA1c más altos de lo esperado se relacionan con un mayor tiempo de vida del hematíe (sujetos esplenectomizados, con deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico).²⁸

Indicaciones

· *Monitoreo del control glucémico en personas diabéticas y prediabéticas*

Por tratarse de una simple determinación, la HbA1c revela mayor información sobre el estado metabólico (glucémico) del paciente que la glucemia en ayunas, sin embargo esta última sigue siendo determinante para la decisión de modificaciones en el tratamiento. La ADA recomienda, al igual que otras asociaciones, que la hemoglobina glucosilada se realice al menos 2 veces al año en pacientes con un control glucémico estable, y trimestral en aquellos en los que ha sido necesario modificar tratamiento, o en los que no alcanzan las metas para el control glucémico.³²

Cuando se cambia el tratamiento dietético o farmacológico se recomienda esperar al menos 6 semanas para repetir la determinación de la hemoglobina glucosilada, asumiendo que el paciente tenga un conteo de hematíes dentro de límites normales. En los casos de pacientes con anemia de cualquier etiología, se recomienda como alternativa la prueba de fructosamina, que muestra el control metabólico de las últimas 2 a 3 semanas.^{15,33}

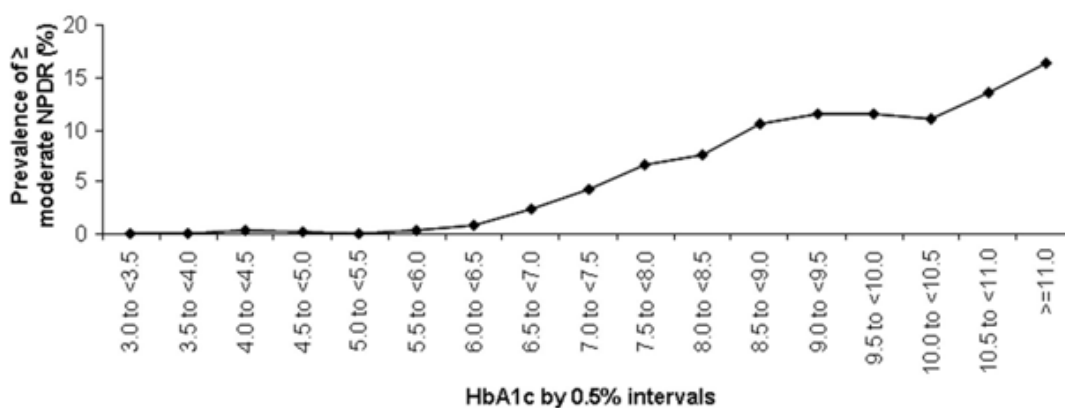
El rol del control glucémico y los valores de HbA1c en individuos diabéticos con enfermedad renal es controversial. Aunque algunos estudios no detectan correlación entre los valores de HbA1c y supervivencia en pacientes dializados, otros observan que altos valores de HbA1c se asocian a un incremento en el riesgo de muerte en pacientes diabéticos bajo tratamiento de hemodiálisis.^{20,34} Se necesitan más estudios para esclarecer el rol de la HbA1c en personas diabéticas con insuficiencia renal crónica.

· *Diagnóstico de DM e identificación de personas con alto riesgo de padecerla*

Hasta el momento se emplean 2 exámenes para diagnosticar la DM: la glucosa plasmática en ayunas, y, de manera menos habitual, el *test* oral de tolerancia a la glucosa. Un comité de expertos en diabetes, formado en el año 2008 por la ADA, la IDF y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, recomiendan la HbA1c como nueva herramienta diagnóstica para esta enfermedad. Para hacer esta nueva recomendación, publicada en la edición digital de la revista *Diabetes Care*, el comité de expertos analizó la relación entre la exposición glucémica a largo plazo y las complicaciones, sugiriendo que una medida de los niveles glucémicos crónicos,

como es la HbA1c, podría ser útil como marcador de la DM y emplearse como método diagnóstico.¹⁵

Un reciente análisis del estudio DETECT-2 y 3 examinó la asociación entre la HbA1c y la retinopatía. Como mostró el reporte del Comité de Expertos del año 1997, la prevalencia de retinopatía se incrementa sustancialmente cuando los valores de HbA1c se encuentran entre 6 y 7 % (Fig. 3). El gran volumen de información de diversas poblaciones estableció la asociación entre los niveles de HbA1c y el incremento de la prevalencia de retinopatía moderada, y dio una fuerte justificación para asignarle un punto de corte a la HbA1c $\geq 6,5$ % para el diagnóstico de DM. Este valor es suficientemente sensible y específico para identificar individuos con riesgo de desarrollar retinopatía diabética y que pueden ser diagnosticados como diabéticos. Estos valores son tan predictivos como los valores utilizados de glucemia en los criterios diagnósticos establecidos hasta la fecha.¹⁵



Fuente: Diabetes Care. July 2009;32(7).

Fig. 3. Papel de la HbA1c en el diagnóstico de diabetes mellitus. Prevalencia de retinopatía diabética no proliferativa (NPDR) en personas entre 20 y 79 años.

Según este reporte del Comité de Expertos (2008), las ventajas del uso de la HbA1c para el diagnóstico de la DM en comparación con determinaciones de glucemia son:¹⁵

- Ha sido estandarizado por el DCCT/UKPDS, mientras que las mediciones de glucosa no han sido estandarizadas tan estrictamente.
- Ofrece un mejor índice de exposición a altos niveles de glucemia, y también un mejor índice del riesgo de padecer complicaciones a largo plazo.
- Tiene menor variabilidad biológica, así como menor inestabilidad preanalítica.
- La toma de muestra no guarda relación con el ayuno.
- Sus resultados se afectan discretamente en los procesos agudos que habitualmente alteran las cifras de glucemia.
- Se utiliza con frecuencia como guía para modificaciones terapéuticas.
- Pudiera ser utilizada para la búsqueda de los estadios de prediabetes.

Por tanto, dichos expertos concluyen que aquellos individuos cuyo nivel de HbA1c sea superior o igual al 6 % pero menor del 6,5 %, pueden ser considerados sujetos con riesgo elevado a la progresión de DM.¹⁵

Recomendaciones del Comité Internacional de Expertos para el diagnóstico de diabetes:¹⁵

- La determinación de HbA1c es un método seguro y preciso en la detección de la hiperglucemia crónica, se correlaciona bien con el riesgo de aparición de las complicaciones crónicas de la DM.
- El ensayo de HbA1c tiene numerosas ventajas sobre la determinación de glucemia por el laboratorio.
- La DM puede ser diagnosticada cuando los niveles de HbA1c sean $\geq 6,5$ %. El diagnóstico debe ser confirmado con una segunda determinación de hemoglobina glucosilada, la cual no es necesaria si el paciente manifiesta síntomas y existen niveles de glucosa en plasma $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL).
- En los pacientes con hemoglobinopatías o niveles anormales de eritrocitos se recomienda para el diagnóstico de DM el uso de métodos tradicionales (glucemia en ayunas, al azar o PTG).
- Está indicado en niños en los cuales se sospecha la DM pero no existen los síntomas clásicos de hiperglucemia, y la glucemia en plasma casual es menor de 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL).

Recomendaciones para identificación del riesgo de DM:¹⁵

- El riesgo a desarrollar diabetes está basado en las concentraciones de glucemia, que es una variable continua, por lo tanto, no hay un límite o umbral inferior del valor de glucemia a partir del cual se establece el comienzo del riesgo.
- Los estadios clínicos categóricos de prediabetes: alteración de la glucemia en ayunas (AGA) e intolerancia a la glucosa (IG), no logran representar ese carácter de continuidad del riesgo, y estos serán en parte olvidados al ser utilizada la HbA1c como determinación que remplazará a las mediciones de glucosa.
- Al igual que para el diagnóstico de DM, la determinación de la HbA1c tiene importantes ventajas con respecto a la determinación de glucemia mediante laboratorio para la identificación de individuos con alto riesgo para desarrollar DM.
- Aquellos individuos con valores de HbA1c $\geq 6,0$ % y $<6,5$ % están en riesgo para desarrollar DM, y dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo para DM, probablemente también necesitarían de un programa estratégico de prevención de DM.

Al profundizar los datos del reporte del Comité de Expertos (2008),¹⁵ nosotros proponemos que aquellos sujetos con valores de HbA1c $\geq 5,6$ % a 6,4 % pudieran ser considerados como prediabéticos, debido a que esos valores son equivalentes a las concentraciones de glucemias en ayunas propias del estadio prediabético.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se concluye que la HbA1c, es un examen de gran valor en el monitoreo del control glucémico de los últimos 3 meses en personas diabéticas y prediabéticas, y aunque no es similar, sus niveles son equivalentes a los de glucemias realizadas en plasma venoso, ofreciendo numerosas ventajas sobre estas últimas. Además, constituye una herramienta más a tener en cuenta dentro de las pruebas que se utilizan para realizar el diagnóstico de personas con DM y a identificar individuos con alto riesgo de padecer esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peterson KP, JG Pavlovich. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycosylated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. Clin Chem. 1998; 44(9):1951-8.

2. Kilpatrick ES. Glycated haemoglobin in the year 2000. *J Clin Pathol.* 2000; 53(5): 335-9.
3. Michigan Diabetes Research & Training Center. Hemoglobin A1c Fact Sheet [citado 26 Dic 2007]. Disponible en: <http://www.med.umich.edu/mdrtc/cores/ChemCore/hemoa1c.htm>
4. Larsen ML, Hørder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990; 323(15): 1021-5.
5. Rohlfing CL, RR Little. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care.* 2000; 23(2): 187-91.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care.* 2007; 30(Suppl. 1): 4-41.
7. McCance DR, RL Hanson. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ.* 1994; 308(6940): 1323-8.
8. Engelgau MM, TJ Thompson. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care.* 1997; 20(5): 785-91.
9. Huisman TH, Martis EA, Dozy A. Chromatography of hemoglobin types on carboxymethylcellulose. *J Lab Clin Med.* 1958; 52(2): 312-27.
10. Bookchin RM, Gallop PM. Structure of hemoglobin A1c: nature of the N-terminal beta chain blocking group. *Biochem Biophys Res Commun.* 1968; 32(1): 86-93.
11. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1969; 36(5): 838-43.
12. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975; 67(1): 103-9.
13. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A . Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1976; 295(8): 417-20.
14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000; Feb 10; 342(6): 381-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2000 May 4; 342(18): 1376.
15. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(7): 1-8.

16. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
17. Bruce WB, Benjamin RI, Jeffrey AP, Michael A, Annette LC. Advances in Hemoglobin A1c Point of Care Technology. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;3:319-21.
18. Peterson J, Finley JB, Okorodudu AO, Mohammad AA, Grady JJ, Bajaj M. Effect of Point-of-Care on Maintenance of Glycemic Control as Measured by A1c. *Diabetes Care*. 2007;30(3):1-7.
19. Berg AH, Sacks DB. Haemoglobin A1c analysis in the management of patients with diabetes: from chaos to harmony. *J Clin Pathol*. 2008;61:983-7.
20. Randie R. Littlea and David B. Sacksb. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:113-8.
21. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method comparison study. *Clin Chem*. 2004;50:166-74.
22. Developing Point of care HbA1c tests for diabetes monitoring [citado 8 Jul 2009]. Disponible en: <http://www.devicelink.com/ivdt/archive/08/07/009.html>
23. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for HbA1c. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1081-2.
24. Consensus statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30:2399-400.
25. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM. Defining the relationship between plasma glucose and HbA (1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-8.
26. Grant T, Y Soriano. Community-based screening for cardiovascular disease and diabetes using HbA1c. *Am J Prev Med*. 2004;26(4):271-5.
27. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med*. 1984[citado 8 Jul 2009];310(6):341-6. Disponible en: <http://www.healthyinfo.com/clinical/endo/dm/hga1c.test.shtml>
28. Executive Summary: standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32:S6S12.
29. Lehman R, Krumholz HM. Tight control of blood glucose in long standing type 2 diabetes. *Brit Med J*. 2009;338:b800.

30. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R. Biological variation of glycohemoglobin. Clin Chem. 2002[citado 8 Jul 2009];48(7):1116-8. Disponible en: <http://www.clinchem.org/cgi/content/full/48/7/1116>
31. Hemoglobin A1c Test. MedicineNet.com [citado 8 Jul 2009]. Disponible en: http://www.medicinenet.com/hemoglobin_a1c_test/article.htm
32. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. Diabetes Care. 2007;(30 Suppl 1):S4S41.
33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008. Sep10:21-32.
34. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL. A1c and survival in maintenance hemodialysis patients. Diabetes Care. 2007; 30: 1049-55.

Recibido: 31 de julio de 2009.

Aprobado: 15 de septiembre de 2009.

Eduardo Álvarez Seijas. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: edualvarez@infomed.sld.cu