

DESEGO

Webinar

# Un vistazo a las variables no glicémicas que afectan los resultados de HbA1c



**QFB. y MCQ. Abel Suárez Castro**

**Viernes 15 de mayo de 2020**

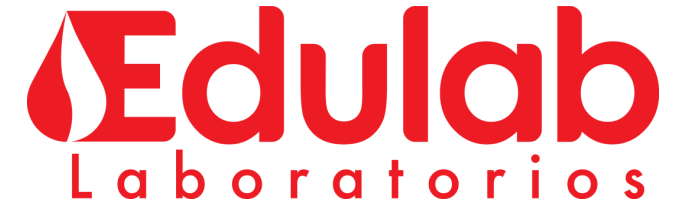
18:00 hrs

**Cupo limitado**

DESEGO<sup>®</sup>



**Edulab**  
Laboratorios



# ***Un vistazo a las variables no glicémicas que afectan los resultados de HbA1c***

QFB y MCQ Abel Suárez Castro

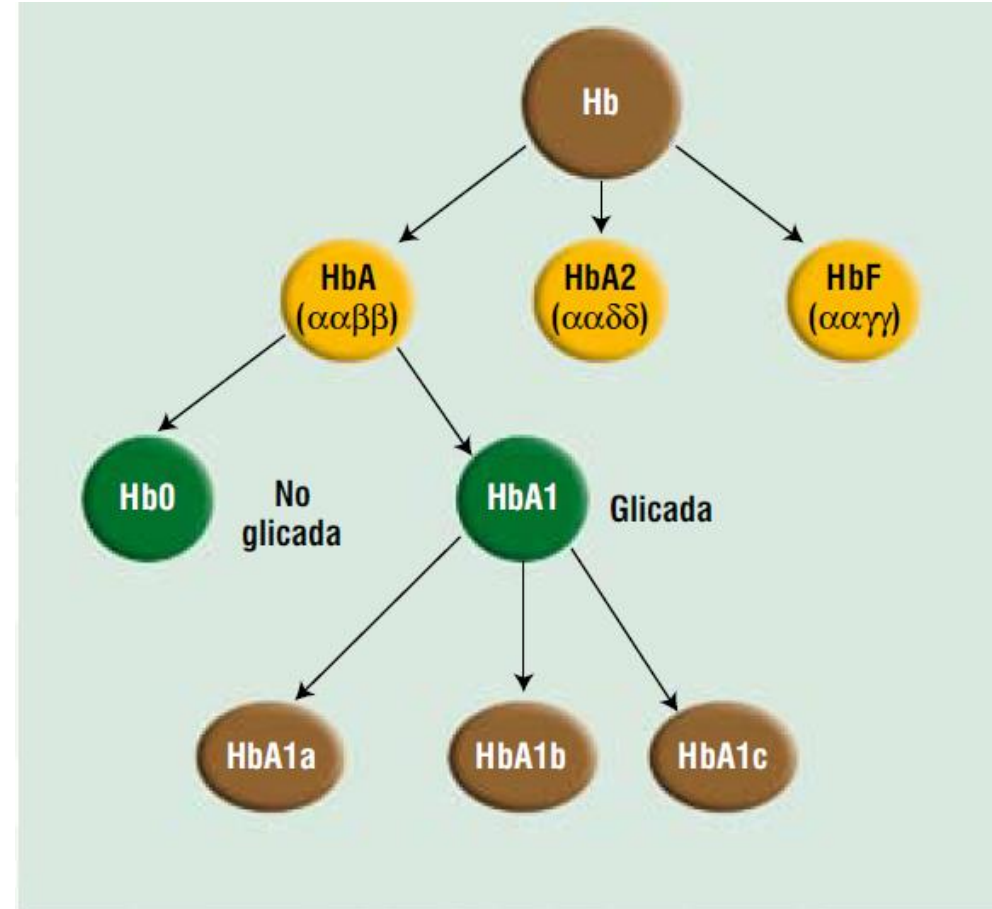
EduLab Laboratorios  
Laboratorio de Diseño Molecular  
Instituto de Investigaciones Químico Biológicas  
UMSNH

15 de mayo de 2020

1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
2. Métodos para la medición de HbA1c
3. Estandarización en la medición de HbA1c
4. Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c
5. Retos y perspectivas
6. Conclusiones
7. Preguntas y respuestas

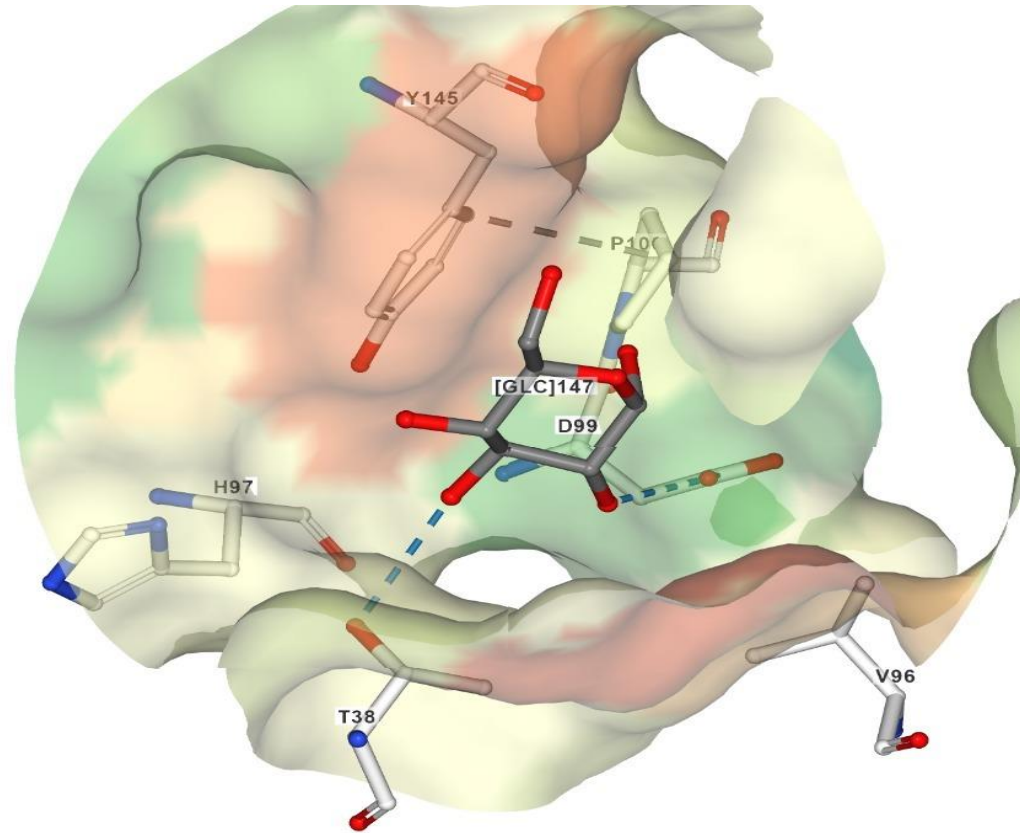
1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
2. Métodos para la medición de HbA1c
3. Estandarización en la medición de HbA1c
4. Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c
5. Retos y perspectivas
6. Conclusiones
7. Preguntas y respuestas

## HbA1c, ubicación molecular:



Campuzano-Maya y cols. (2019) La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *La clínica y el Laboratorio* 16 (5-6):211-241

# Bases moleculares:

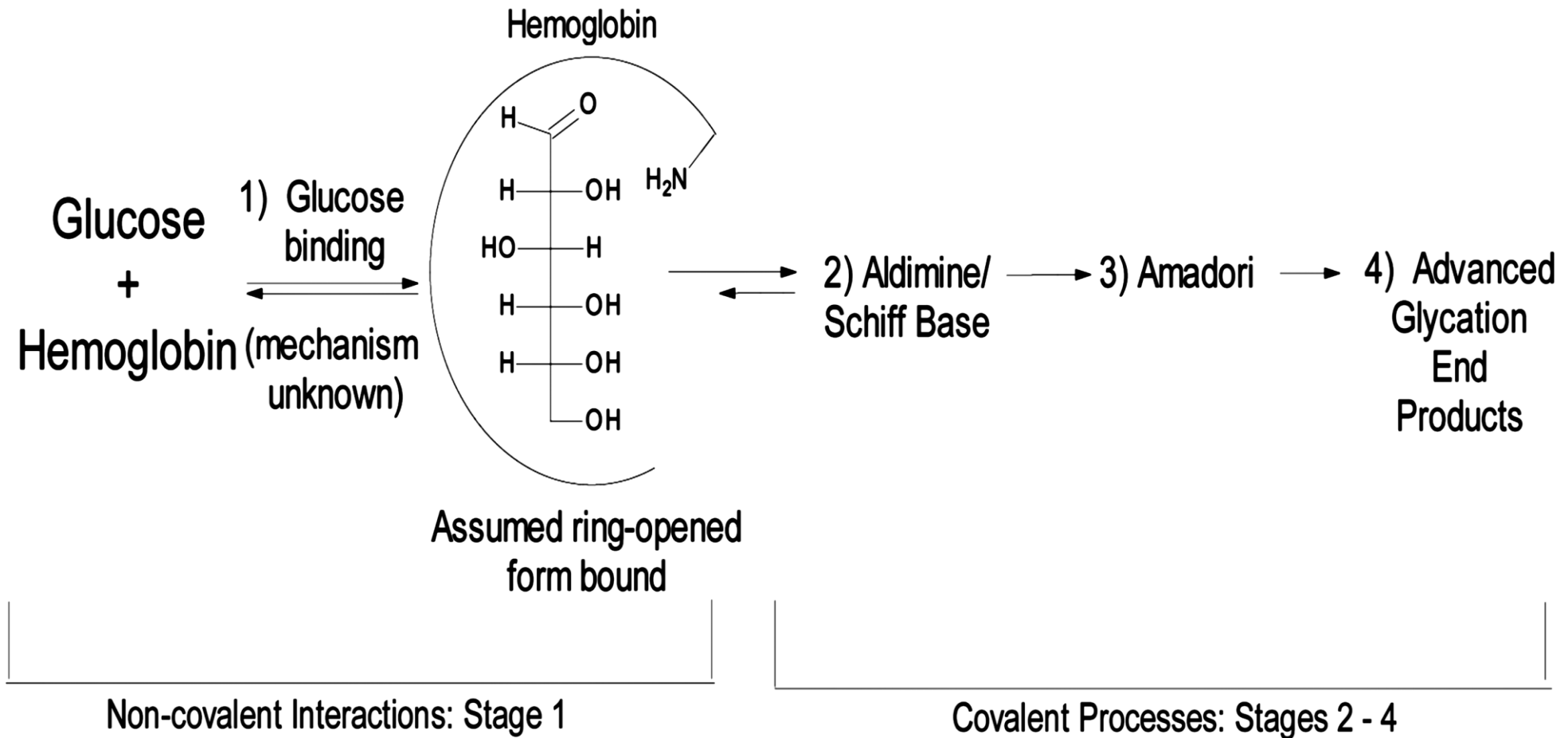


PDB:3B75 Saraswanthi et al. (2008) Crystal Structure of Glycated Human Haemoglobin

- Reacción bioquímica NO ENZIMÁTICA
- La formación del aducto depende de LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA
- El aducto es un compuesto muy estable que depende únicamente del pH intraeritrocitario.

Campuzano-Maya y cols. (2019) La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *La clínica y el Laboratorio* 16 (5-6):211-241

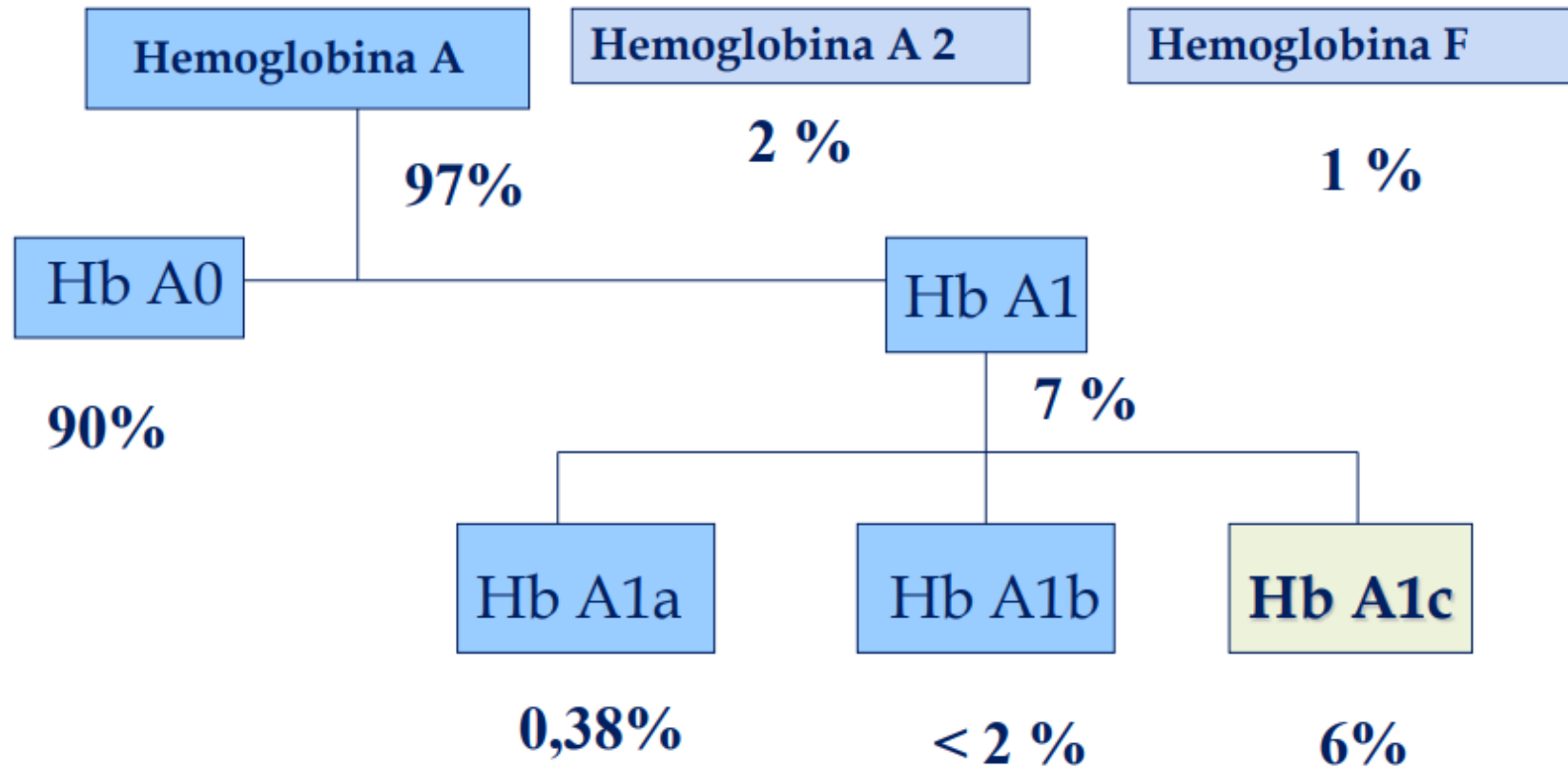
# Bases moleculares:



Campuzano-Maya y cols. (2019) La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *La clínica y el Laboratorio* 16 (5-6):211-241

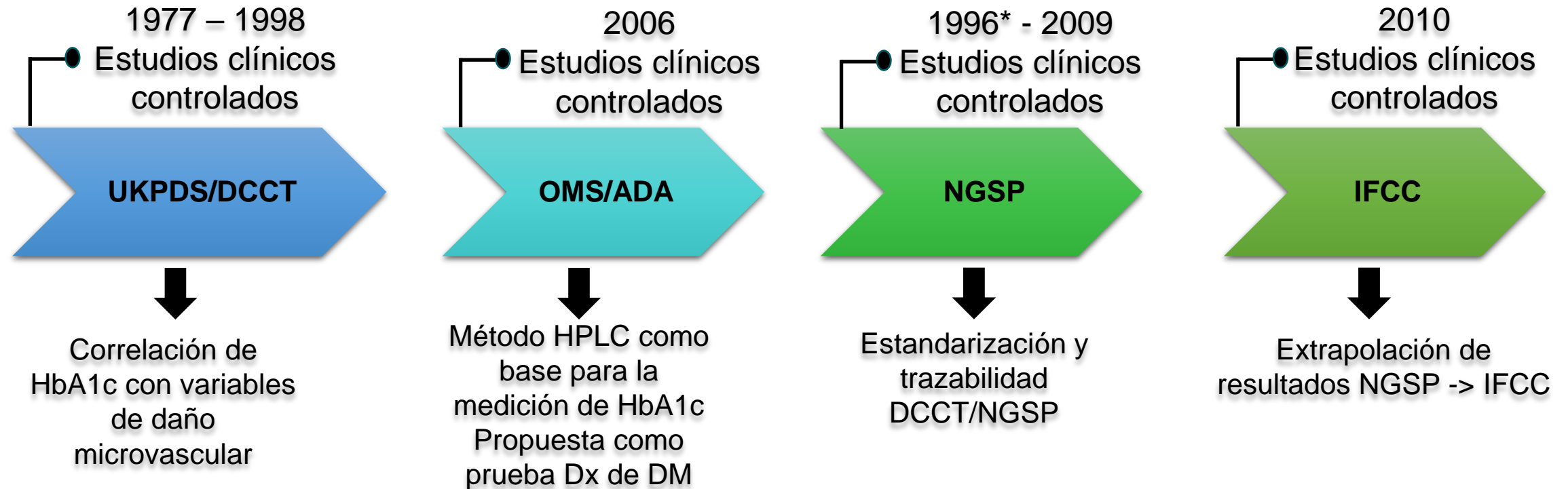


# Bases moleculares:



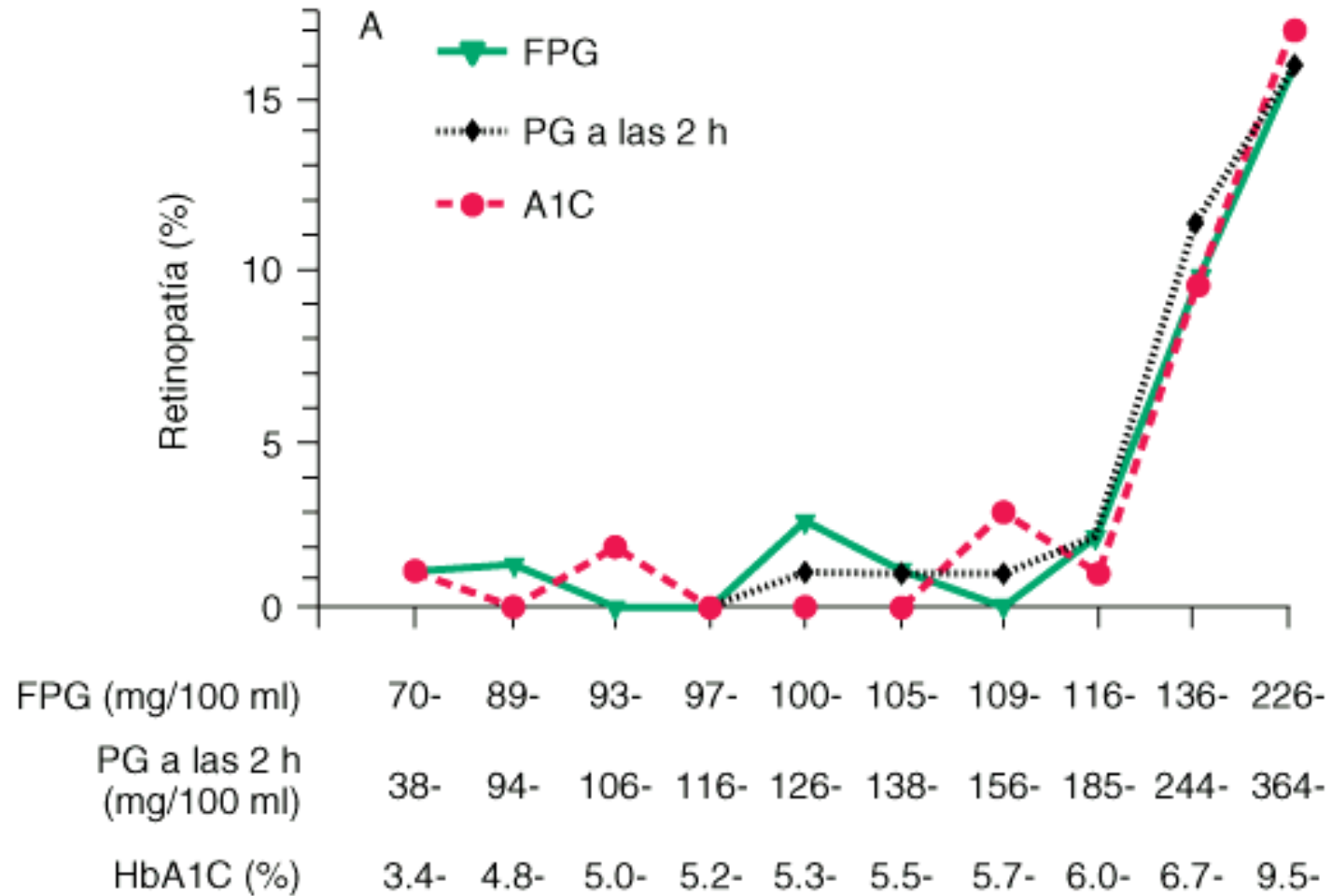
Campuzano-Maya y cols. (2019) La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *La clínica y el Laboratorio* 16 (5-6):211-241

## ¿Cómo se convirtió la HbA1c en una prueba tan importante en el Dx de DM?:



Campuzano-Maya y cols. (2019) La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *La clínica y el Laboratorio* 16 (5-6):211-241

# Antecedentes:



The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). DCCT Study . *The New England Journal of Medicine* ;329; 14;977 - 986

## Criterios diagnósticos de diabetes

GPA  $\geq$  126 mg/dL (ayuno = no consumo calórico al menos 8 horas)

O bien:

Glucosa posprandial (2-horas)  $\geq$  200 mg/dL (CTOG) 75 g de glucosa anhidra

O bien:

**HbA1c  $\geq$  6,5 (48 mmol/mol) La prueba debe ser determinada en un laboratorio que utilice métodos con trazabilidad DCCT (NGSP)**

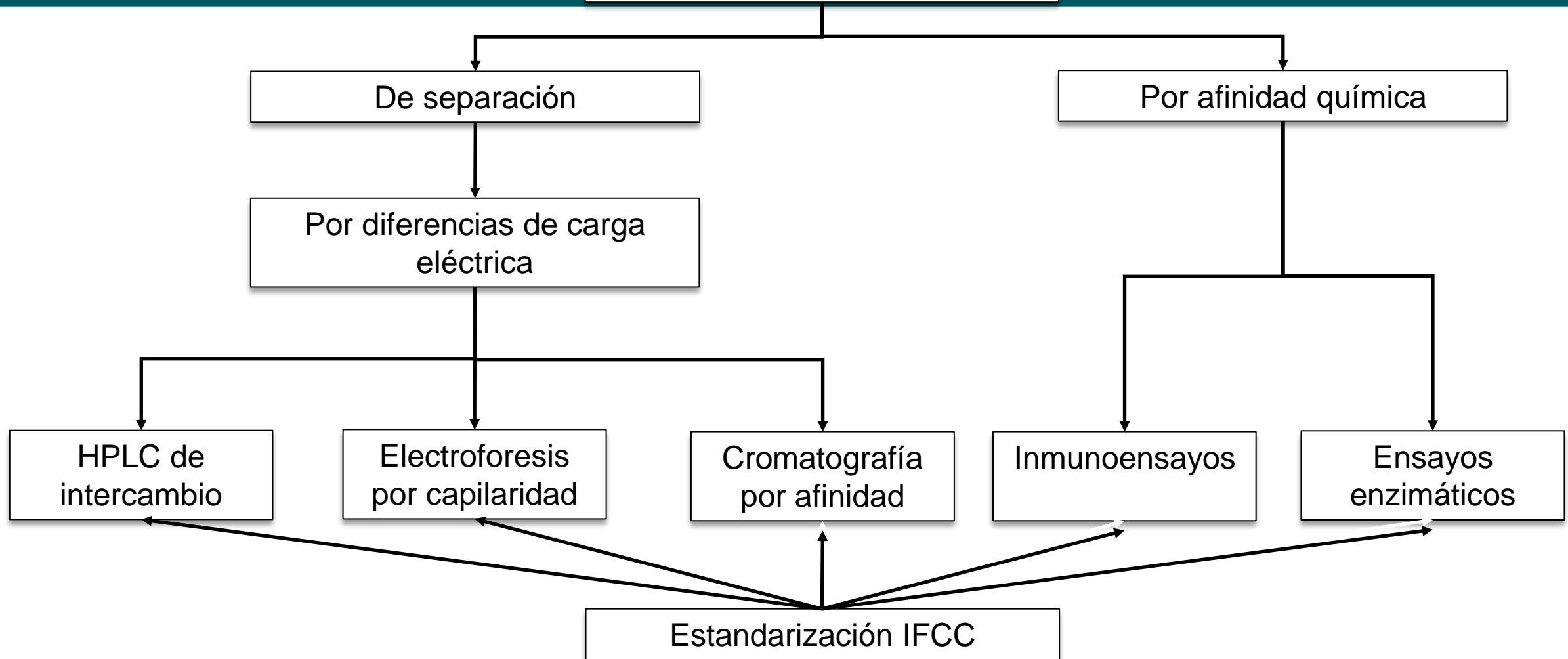
O bien:

En Px con Sx clásicos y su glucosa aleatoria (sin ayuno)  $\geq$  200 mg/dL

Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S14–S31

1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
- 2. Métodos para la medición de HbA1c**
3. Estandarización en la medición de HbA1c
4. Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c
5. Retos y perspectivas
6. Conclusiones
7. Preguntas y respuestas

# Metodologías para medir HbA1c



Weycamp, C. (2019) HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects, *Annals of Laboratory Medicine*. 33:6, 393-400

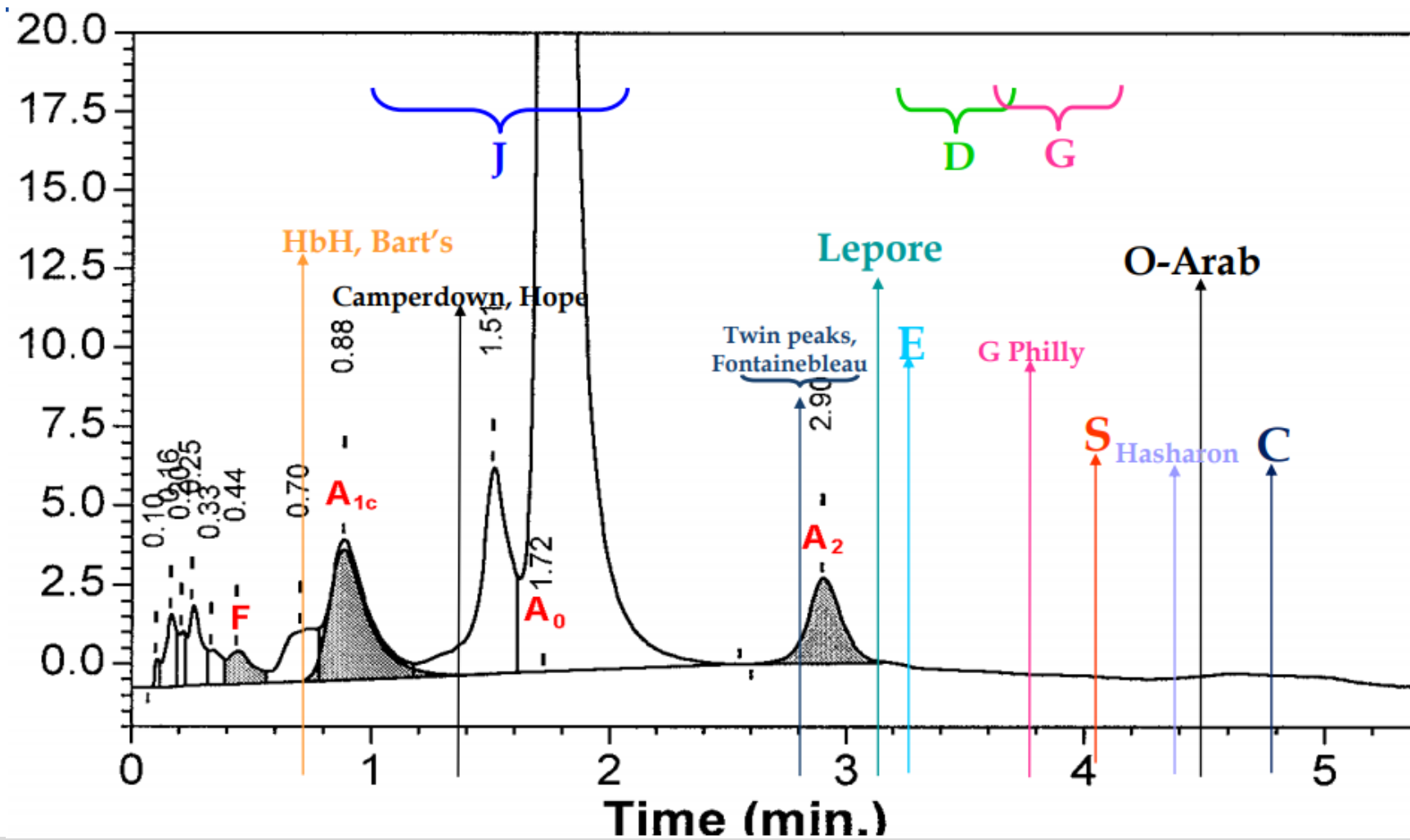
# Métodos para la medición de HbA1c



Método de medición	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
<b>HPLC</b>	Intercambio iónico en columna La medición se basa en el área bajo la curva del pico de HbA1c	Mejores resultados (NGSP/DCCT) Menor %E (< 3%) Menor CV (< 0,3%)	Muestras provenientes de Px con trastornos de Hb (talasemia)
<b>Inmunoensayos</b>	Anticuerpo monoclonal Vs Glucosa+ 5 – 10 a.a de la cadena $\beta$ -Hb El complejo formado reacciona con in aglutinante generando una absorbancia a 420nm	Reacción Ag-Ab Sensibilidad y especificidad altas (>98%; $\geq$ 99%)	Se necesitan buenas prácticas de laboratorio Manejo de pipetas calibradas Pureza de reactivos
<b>Enzimático</b>	Digestión proteolítica Las valinas glicadas funcionan como sustrato de la fructosil valina oxidasa	Reacción muy específica	pero en ocasiones poco sensible f(x) sustrato (fructosamina)

Gupta S. y cols. (2017) Laboratory Diagnosis of HbA1c: A Review. *Journal of Nanomedicine Research* 5(4):1-10

# Métodos para la medición de HbA1c





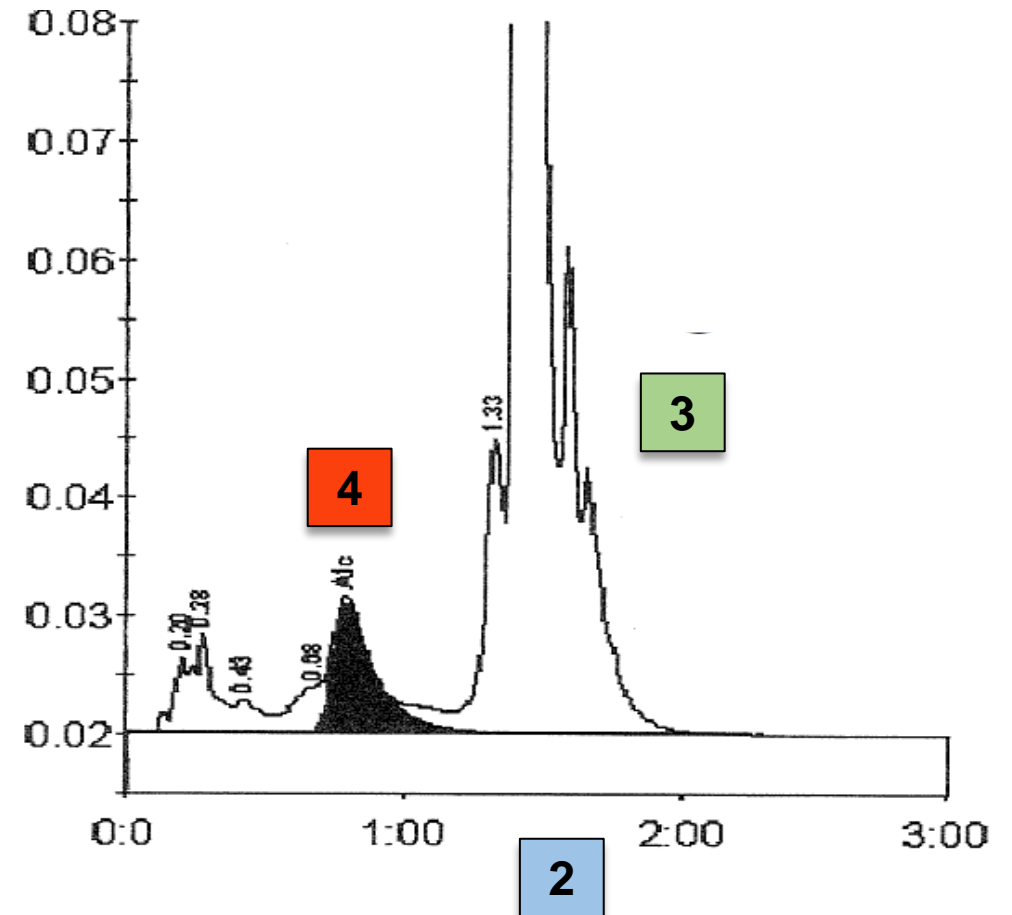
## HPLC (High performance liquid chromatography)

1: absorbancia (nm)

2: Tiempo de retención (min)

3: Área bajo la curva (%)

4: Pico de la HbA1c (%)



Weycamp, C. (2019) HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects, *Annals of Laboratory Medicine*. 33:6, 393-400

# Métodos para la medición de HbA1c



DESEGO

TOSOH

Conoce lo nuevo que tenemos para tu laboratorio en DESEGO

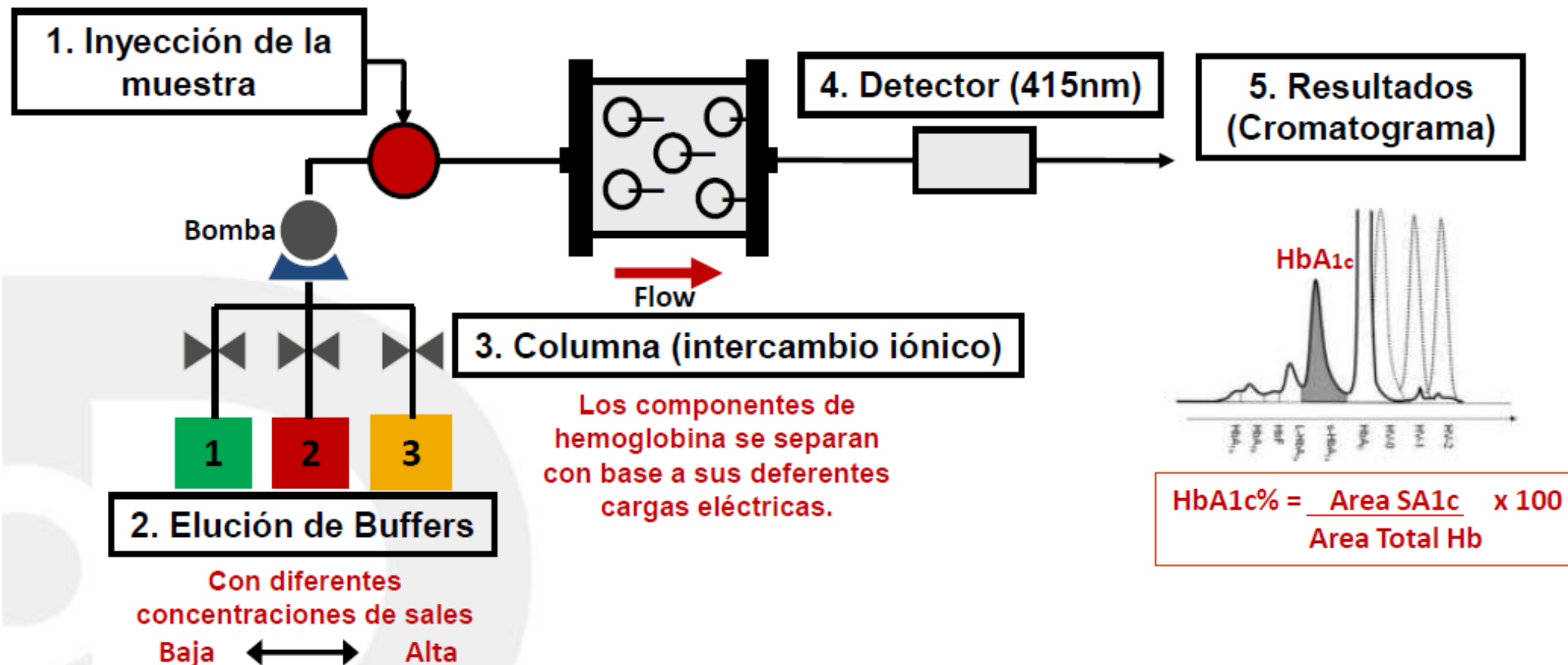
G11 GX G8

Línea Japonesa de HbA1c por HPLC

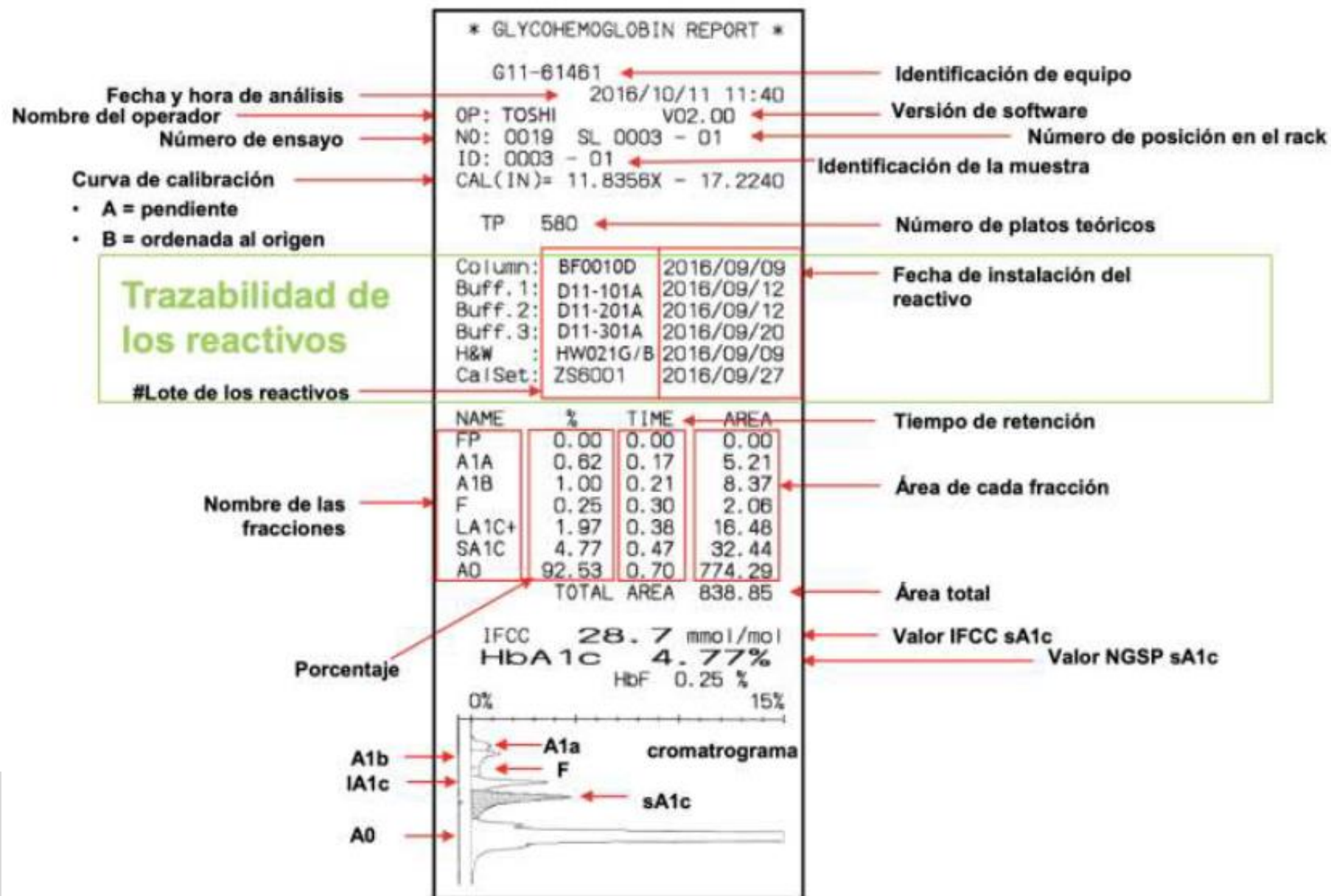
Instrumento	No de Labs evaluados	Muestra 1 (GH5-11) 5,25 (5,21 – 5,29)		
		Media	%E	CV%
Tosoh G8	337	5,28	0,05	1,9
Tosoh G11	11	5,20	-0,05	2,6

College of American Pathologists (CAP) (2019) GH5 Survey Data:(updated 12/19)

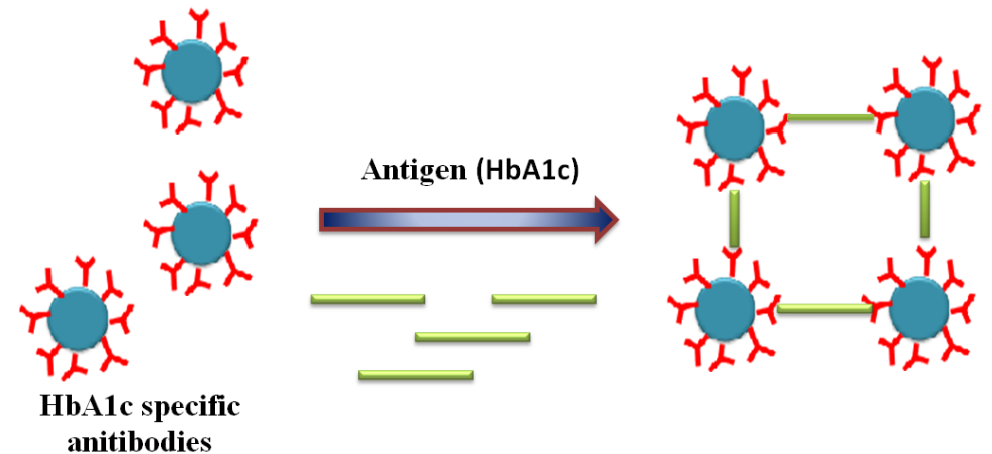
# Métodos para la medición de HbA1c



# Métodos para la medición de HbA1c



## Inmunoensayos (fluorescencia)



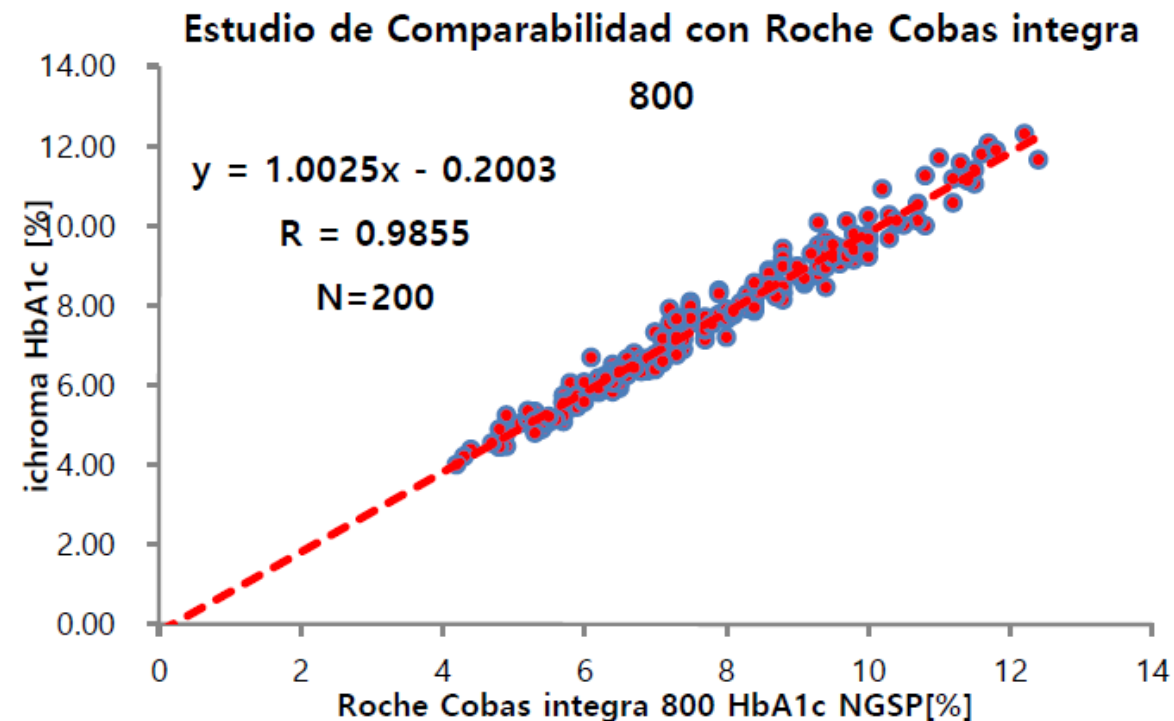
Gupta S. y cols. (2017) Laboratory Diagnosis of HbA1c: A Review. *Journal of Nanomedicine Research* 5(4):1-10

## Inmunoensayos (fluorescencia)



**%E= -0,08**

**CV%= 2,4**



College of American Pathologists (CAP) (2019) GH5 Survey Data:(updated 12/19)

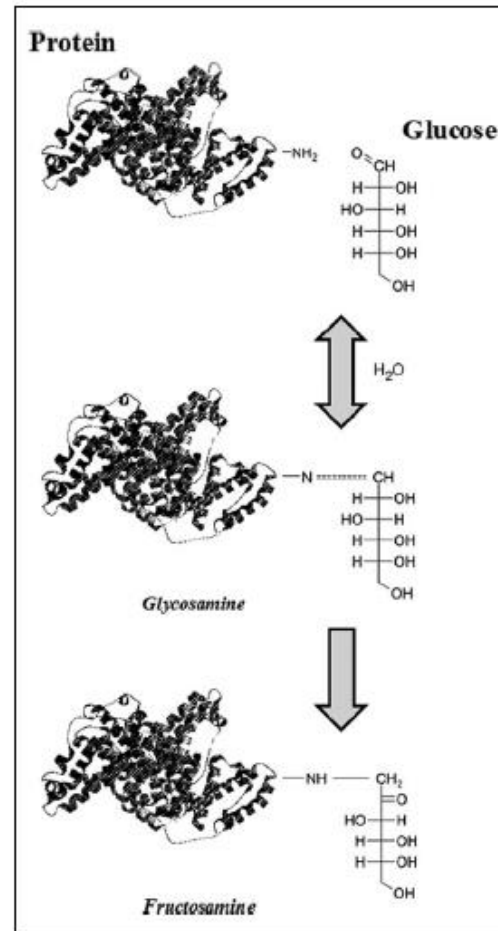


Consideraciones importantes sobre los métodos de medición de la HbA1c:

- La medición de HbA1c es un parámetro longitudinal (~90 – 12 días)
- La determinación preferiblemente debe ser en días cercanos a la consulta médica
- Se debe determinar en un laboratorio que cuente con métodos trazables a la estandarización NGSP/IFCC

Weycamp, C. (2019) HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects, *Annals of Laboratory Medicine*. 33:6, 393-400

## Fructosamina



Monitoreo del control metabólico de la DM

(Las últimas 3 semanas previas a la determinación)

Danese, E. y cols. (2015) Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*9(2) 169– 176



# Métodos para la medición de HbA1c



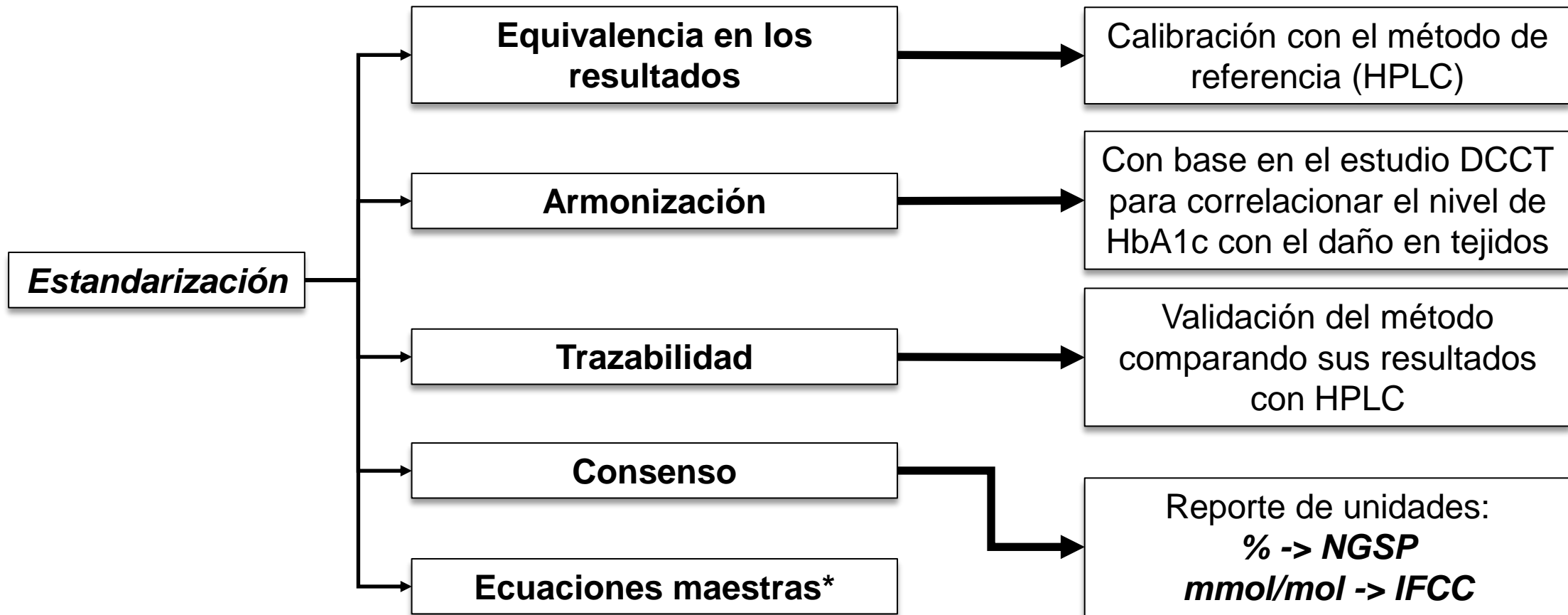
**Table 1.** Summary of Clinical Studies Investigating the Clinical Usefulness of Fructosamine and Glycated Albumin in Diabetes.

Authors	Endpoint	n	Outcome
Shima et al 1989	Screening of impaired glucose tolerance	302	GA: Significantly higher values in subjects with impaired glucose tolerance FA: Values nonsignificantly different between controls and subjects with impaired glucose tolerance
Furusyo et al 2011	Screening of diabetes	1575	GA: AUC of 0.91 for screening diabetes
Li et al 2011	Screening of diabetes	1480	GA: AUC of 0.88 for screening diabetes
Selvin et al 2011	Prediction of diabetic complications	1600	GA: OR of 3.8-9.3 for diabetic complications FA: OR of 5.9-6.3 for diabetic complications
Yang et al 2012	Screening of diabetes	1211	GA: AUC of 0.86 for screening diabetes
Malmström et al 2014	Screening of diabetes	10987	FA: AUC of 0.95 for screening diabetes

AUC, area under the curve; FA, fructosamine; GA, glycated albumin; OR, odds ratio.

Danese, E. y cols. (2015) Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*9(2) 169– 176

1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
2. Métodos para la medición de HbA1c
3. **Estandarización en la medición de HbA1c**
4. Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c
5. Retos y perspectivas
6. Conclusiones
7. Preguntas y respuestas



Weycamp, C. (2019) HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects, *Annals of Laboratory Medicine*. 33:6, 393-400

## Ecuaciones maestras:

Conversión de % a mmol/mol (NGSP a IFCC)

$$\text{IFCC} = (10.93)(\%) - 23.5$$

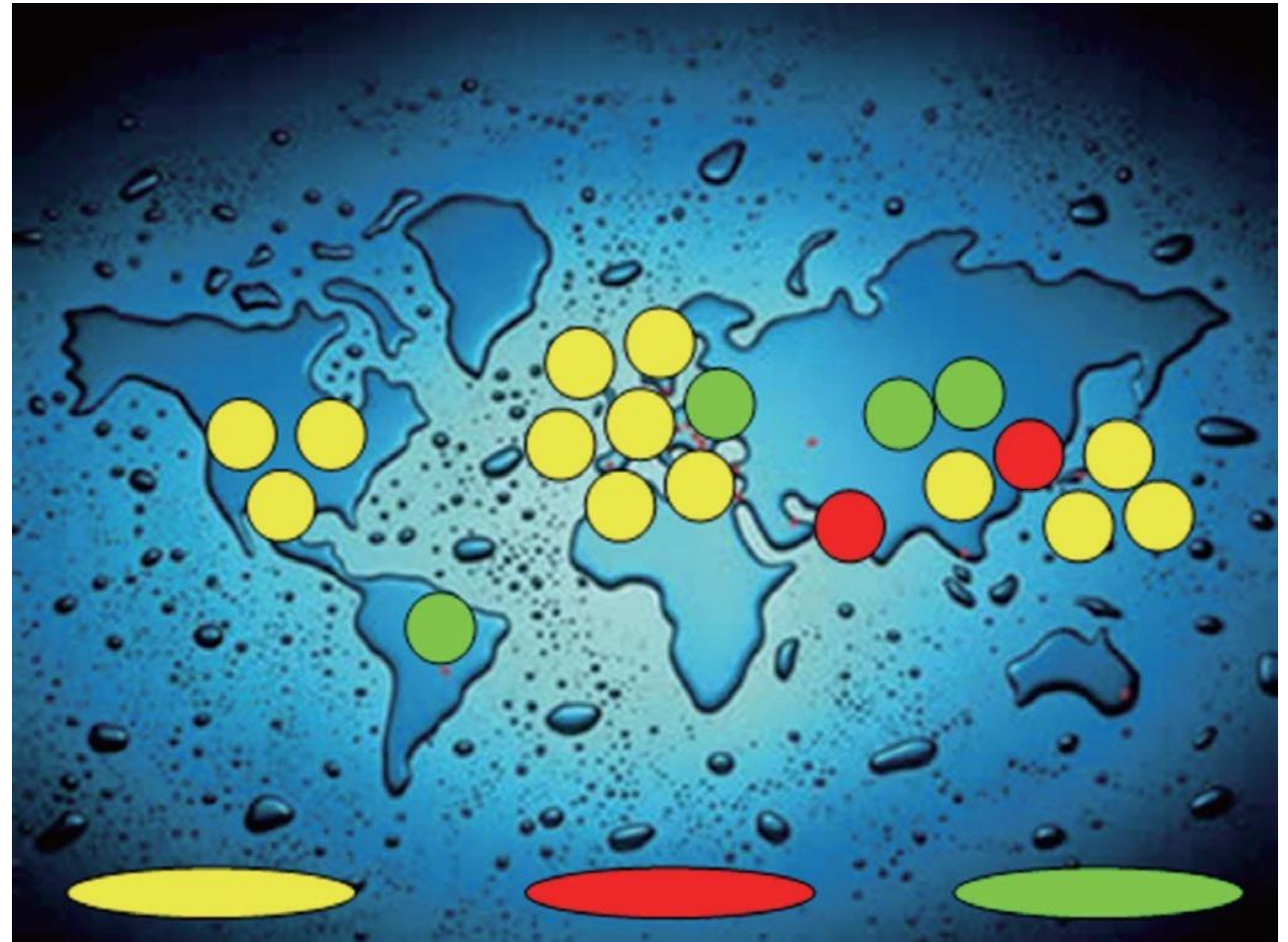
Conversión de mmol/mola % (IFCC a NGSP)

$$\text{NGSP} = (0.0 + 915)(\text{mmol/mol}) + 2.15$$

Weycamp, C. (2019) HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects, *Annals of Laboratory Medicine*. 33:6, 393-400

# Estandarización:

Laboratorios de referencia para la evaluación del desempeño en el proceso de la HbA1c actuales



Weycamp, C. (2019) HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects, *Annals of Laboratory Medicine*. 33:6, 393-400

## Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values

DAVID M. NATHAN, MD<sup>1</sup>  
JUDITH KUENEN, MD<sup>2</sup>  
RIKKE BORG, MD<sup>3</sup>  
HUI ZHENG, PHD<sup>1,4</sup>

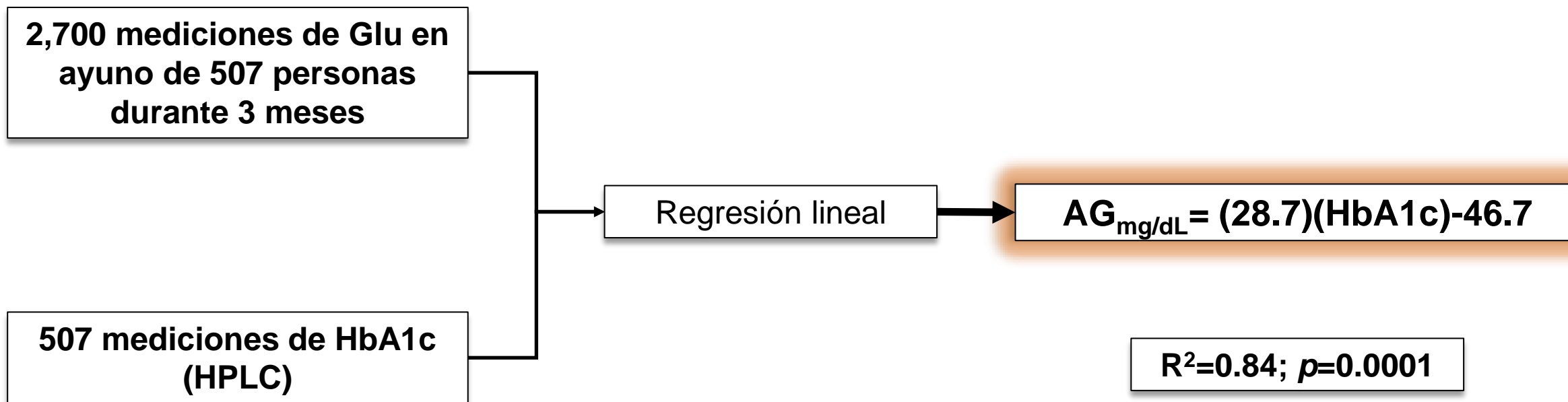
DAVID SCHOENFELD, PHD<sup>1,4</sup>  
ROBERT J. HEINE, MD<sup>2</sup>  
FOR THE A1C-DERIVED AVERAGE GLUCOSE  
(ADAG) STUDY GROUP\*

**OBJECTIVE**— The A1C assay, expressed as the percent of hemoglobin that is glycated, measures chronic glycemia and is widely used to judge the adequacy of diabetes treatment and adjust therapy. Day-to-day management is guided by self-monitoring of capillary glucose concentrations (milligrams per deciliter or millimoles per liter). We sought to define the mathematical relationship between A1C and average glucose (AG) levels and determine whether A1C could be expressed and reported as AG in the same units as used in self-monitoring.

National Glycohemoglobin Standardization Program values (13), potentially causing confusion for patients and health care providers. Moreover, the International Federation of Clinical Chemists results would be expressed in new units (millimoles per mole), which would add to the confusion. Chronic glycemia (A1C) is usually expressed as a percentage of hemoglobin that is glycated, whereas the day-to-day monitoring and therapy of diabetes are based on acute glucose levels

Nathan, D. M. *et al.* (2008) Translating the A1c Assay Into Estimated Average Glucose Values, *Diabetes Care*, 31:8. 33:6, 1473-1478





Nathan, D. M. *et al.* (2008) Translating the A1c Assay Into Estimated Average Glucose Values, *Diabetes Care*, 31:8. 33:6, 1473-1478

# Tabla actual de equivalencias entre HbA1c(%) y eAG:



HbA1c(%)	eAG(mg/dL)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Nathan, D. M. *et al.* (2008) Translating the A1c Assay Into Estimated Average Glucose Values, *Diabetes Care*, 31:8. 33:6, 1473-1478



1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
2. Métodos para la medición de HbA1c
3. Estandarización en la medición de HbA1c
4. **Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c**
5. Retos y perspectivas
6. Conclusiones
7. Preguntas y respuestas

Factores que interfieren en la medición	Factores que afectan la interpretación de los resultados
Infrecuentes	HbA1c disminuida:
<b>HbS, HbC, HbE, HbD</b>	<b>Tiempo de vida media reducida</b>
Poco frecuentes	<b>Anemia hemolítica</b>
<b>HbF</b>	<b>Hemorragia aguda</b>
Frecuentes	<b>Hb &lt; 7,0 g/dL</b>
<b>Imprecisión e inexactitud de los métodos de medición:</b>	<b>Anemia por deficiencia de hierro</b>
<b>Afinidad por el boronato</b>	HbA1c aumentada:
<b>Reflectancia</b>	<b>Mal manejo de la muestra (falta de mezclado)</b>
	<b>Hemoconcentración</b>

Weycamp, C. (2019) HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects, *Annals of Laboratory Medicine*. 33:6, 393-400

# Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c:



Variable	Efecto sobre HbA1c	Comentario
Tipo de muestra	Aparentemente ninguno (anticoagulante)	Lo más recomendable es utilizar EDTA
Tiempo de estabilidad de la muestra	En f(x) del tiempo y la temperatura Inestable >4°C por 7 días	La conservación está en función de la temperatura (por debajo de -20°C)
Fármacos y metabolitos	HbA1c lábil por VC, bilirrubinemia	Consultar la bibliografía del fabricante del método para verificar la interferencia
Tiempo de vida de los eritrocitos	Los niveles de glucosa pueden presentar una variación en menos de tres meses	Si es posible, conocer el historial del Px en cuanto a sus niveles de glucosa con y sin tx.
Pruebas POC	El %E y CV% son más elevados con sangre capilar	Se recomienda solo en investigación y monitorización de campo

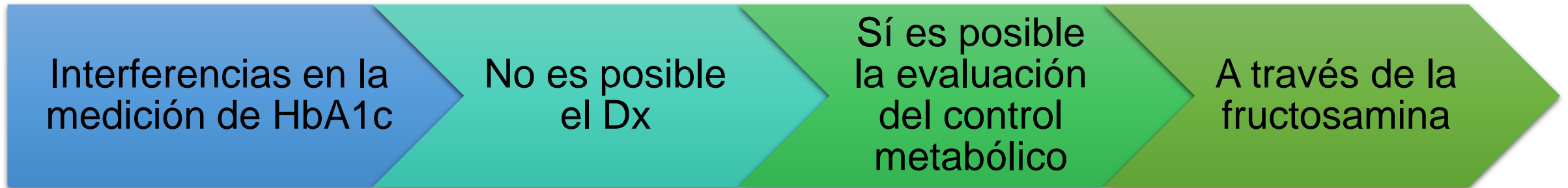
Campbell, L. (2019) HbA1c: a Review of Non-glycaemic Variables, *Journal of Clinical Pathology*. 72:12-19

# Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c:



Variable	Efecto sobre HbA1c	Comentario
<b>Hemoglobinopatías</b>	Variable, posiblemente significativo	La más frecuente es la HbF y HbS
<b>Sangre venosa o sangre arteriosa</b>	No existe un efecto significativo	Se admiten todo tipo de sitios de obtención de muestra sanguínea
<b>Neonatos</b>	Sin datos suficientes	Preferible no utilizar la prueba
<b>Pediátricos</b>	Variable, posiblemente tiene efectos clínicos significativos	No utilizar la HbA1c para Dx
<b>Deficiencia de hierro</b>	Estadísticamente pero no clínicamente significativo	Utilizar HbA1c con precaución
<b>Administración de hierro V.O.</b>	Se ha reportado la reducción significativa de HbA1c	Es preferible utilizar otro marcador hasta que se mejoren los índices eritrocitarios
<b>Administración de hierro I.V.</b>	Estadísticamente pero no clínicamente significativo	Es preferible utilizar otro marcador hasta que se mejoren los índices eritrocitarios

# Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c:



Campuzano-Maya y cols. (2019) La HbA1c en el diagnóstico y en el manejo de la diabetes. *La clínica y el Laboratorio* 16 (5-6):211-241

## Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c:



HbA1c (%)	Fructosamina (μmol/L)	Albúmina glicada (%)
5,0	212,5	9,9
5,5	231,3	12,8
6,0	250,0	15,5
6,5	268,8	18,0
7,0	287,5	20,5
7,5	306,3	22,4
8,0	325	24,3
8,5	343,8	26,0
9,0	326,5	27,6
9,5	381,3	29,0
10,0	400	30,2

Lundholm M. y cols. (2020) Applications and pitfalls of hemoglobin A1C and alternative methods of glycemic monitoring. *Journal of Diabetes and Its Complications* doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107585

- En muchas ocasiones la HbA1c no es ideal para todas las poblaciones de pacientes
- La fructosamina, la albúmina glicada pueden ser auxiliares solo en el monitoreo del control metabólico de la DM
- El monitoreo continuo de los niveles de Glucosa no pueden ser subestimados
- Existe la necesidad de estudiar diferentes poblaciones con DM para validar la utilidad de otros marcadores diferentes a HbA1c

Lundholm M. y cols. (2020) Applications and pitfalls of hemoglobin A1C and alternative methods of glycemic monitoring. *Journal of Diabetes and Its Complications* doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107585

1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
2. Métodos para la medición de HbA1c
3. Estandarización en la medición de HbA1c
4. Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c
- 5. Retos y perspectivas**
6. Conclusiones
7. Preguntas y respuestas



- Capacitación continua sobre HbA1c
- Actualizar los métodos del Laboratorio en cuanto a HbA1c
- Realizar investigación con la población propia
- Comparar los diferentes marcadores glicosados para el monitoreo del control metabólico de la DM


1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
2. Métodos para la medición de HbA1c
3. Estandarización en la medición de HbA1c
4. Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c
5. Retos y perspectivas
- 6. Conclusiones**
7. Preguntas y respuestas



Importancia de la realización de HbA1c en apoyo al Dx de DM



Considerar el método que utilizo actualmente ¿Cuál es su %E y CV%?



Actualizar la fase preanalítica y analítica con base en las probables interferencias sobre los resultados de HbA1c

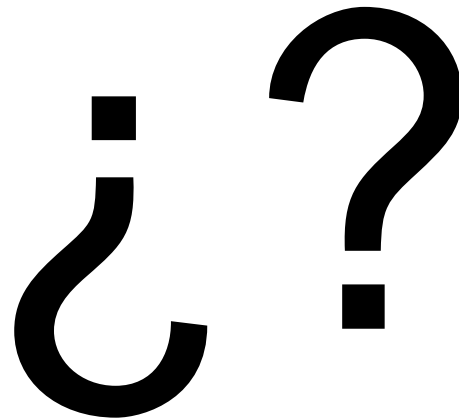
DESEGO<sup>®</sup>

Le pedimos de favor que escanee el siguiente código con la cámara de su celular:



<https://es.surveymonkey.com/r/XMC5QZC>

1. Antecedentes: principios moleculares y el cambio de paradigma en las mediciones e HbA1c
2. Métodos para la medición de HbA1c
3. Estandarización en la medición de HbA1c
4. Variables no glicémicas que afectan la medición de HbA1c
5. Retos y perspectivas
6. Conclusiones
7. Preguntas y respuestas



Crichton, R. (2018) *Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. Pondicherry, India: Wiley



¡Gracias!

