

¿ES ÚTIL LA HEMOGLOBINA A1C PARA DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2?

IS USEFUL HEMOGLOBIN A1C FOR DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF DIABETES MELLITUS TYPE 2?

Dras. Ángela María Luongo, Silvana Milrad, Alicia Beatriz García, Dr. Claudio Daniel González, Dras. Eva López González, María Lidia Ruiz Morosini, María Cristina Varela, Bárbara Arinovich

RESUMEN

Objetivos: evaluar la importancia asignada por el médico a la hemoglobina glicosilada A1c (A1C) para diagnóstico y seguimiento de personas con DM2 y sus valores para diagnóstico y objetivos terapéuticos según especialidad.

Material y métodos: estudio observacional, transversal, mediante encuesta realizada a médicos que concurren al Congreso Argentino de Diabetes (2010). Las especialidades fueron: Nutrición, Diabetología, Endocrinología, Clínica Médica, Medicina General y otros. Análisis estadístico: estadística descriptiva, test Chi2, ANOVA (Student-Newman-Keuls post hoc). Se utilizó Software: MedCalc 2009.

Resultados: 743 encuestas, media edad 43,3±10,4 años. Femenino 69,3%.

El 32,9% no consideró beneficioso realizar la A1C para diagnóstico. La media para diagnóstico 6,56 ± 0,42% y el 25% consideró valores ≥7%.

Los profesionales solicitaron A1C al 95,5% de los pacientes, con diferencias entre grupos $P < 0,001$. La media de frecuencia para el pedido de A1C era cada 3 meses. El 4,2% no realizaba dosajes de A1C por falta de acceso.

El objetivo de A1C para tratamiento fue 6,7 ± 0,43%, sin diferencias por grupo $p = 0,79$. El 72,5% respondió tener mayor flexibilidad en el valor objetivo en ancianos, ECV y riesgo de hipoglucemias.

El 87,9% consideró valiosa la A1C para evaluar riesgo cardiovascular.

Conclusiones: 33% no consideró la A1C apropiada para diagnóstico. Quienes lo consideraron útil, el punto de corte fue cercano al 6,5%.

El valor objetivo para seguimiento fue cercano al 6,5% y flexible en ancianos, ECV y riesgo de hipoglucemia. Test beneficioso para evaluar riesgo cardiovascular.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicosilada A1c (A1C), diagnóstico, seguimiento.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2013; Vol. 47 81 – 86

ABSTRACT

Objectives: to assess the significance physicians give to glycosylated hemoglobin A1c (A1C) for diagnosis and follow-up in type 2 Diabetes patients and their values for diagnosis and therapeutic targets according to speciality.

Material and Methods: observational, cross-sectional study performed through surveys to physicians attending the Argentine Congress on Diabetes (2010). Specialties were: Nutrition, Diabetology, Endocrinology, Internal Medicine, General Medicine and other. Statistical analysis: descriptive statistics, Chi2 test, ANOVA (Student-Newman-Keuls post hoc). Software: MedCalc 2009.

Results: 743 surveys, mean age 43,3+10,4 years. 69,3% female. 32.9% of the surveyed physicians considered A1C non-beneficial for diagnostic purposes. The mean for diagnosis was 6,56 + 0,42% and 25% of the surveyed physicians considered A1C >7 as value for diagnosis.

Physicians request A1C to 95,5% of patients, with differences between groups $P < 0,001$. The frequency range for requesting A1C was every 3 months. 4,2% did not perform A1C dosages due to lack of access.

The objective of the A1C for treatment was 6,7 ± 0,43%, with no differences per group $p = 0,79$. 72,5% showed having more flexibility in target value in elder people, CVD and risk of hypoglycemia. 87,9% considered the A1C useful to assess cardiovascular risk.

Conclusions: 33% considered the A1C not appropriate for diagnosis. For those considering it useful, the cut-off value was approximately 6,5%.

The target value for follow-up was close to 6,5% and flexible for elder people, CVD and risk of hypoglycemia. The test was considered beneficial for assessing cardiovascular risk.

Key words: type 2 diabetes mellitus, Hemoglobin A1c (A1C), diagnosis, follow-up.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2013; Vol. 47 81 – 86

Comité de Hipertensión Arterial y otros Factores de Riesgo Cardiovascular. Sociedad Argentina de Diabetes.

Correspondencia: Ángela María Luongo

E-mail: luongoa@hotmail.com

Álzaga 3156 (1826), Lanús Este, Bs. As. Argentina

Tel./Fax: 4246-9728

INTRODUCCIÓN

La hemoglobina glicosilada A1c (A1C) es ampliamente utilizada como marcador de glucemia crónica, reflejando el promedio de los niveles de glucosa de un período de 2 a 3 meses. El test juega un rol crítico para el manejo de los pacientes con diabetes mellitus (DM) y correlaciona con las

complicaciones microvasculares y algo menos con las macrovasculares^{1,2}.

Un comité internacional de expertos integrado por miembros designados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado para el diagnóstico de DM la utilización del test de A1C y asignó el umbral $\geq 6,5\%$ ³. Para el diagnóstico de DM2, además de la medición de A1C, si el individuo no tiene síntomas cardinales o la glucemia es menor de 200 mg/dl a las 2 horas en la PTOG, debe repetirse el test para confirmar el diagnóstico⁴⁻⁶.

La guía de la ADA para el análisis de laboratorio en el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus recomienda:

1. El test de A1C debería ser medido rutinariamente en todos los pacientes con DM para documentar el grado de control glucémico
2. La A1C debe realizarse cada 3 meses en aquellos que no alcanzaron los objetivos y han modificado el tratamiento.
3. Las metas de tratamiento deben mantenerse en concentraciones $< 7\%$ y deberían ser más estrictos en pacientes diabéticos seleccionados, si pueden alcanzarlas sin hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. Intervalos más altos son reservados para niños y adolescentes, y puede ser apropiado para pacientes con expectativa de vida limitada, con comorbilidades prolongadas, historia de hipoglucemia severa o complicaciones avanzadas.
4. La A1C podría ser usada para el diagnóstico, con valores $\geq 6,5\%$. Deben utilizarse métodos que estén certificados y estandarizados^{5,6}.

Actualmente las principales organizaciones profesionales consideran que mantener el nivel de A1C por debajo de $7,0\%$ puede no ser apropiado para los pacientes con una limitada expectativa de vida, historia de severa hipoglucemia, presencia de complicaciones graves y una amplia gama de comorbilidades. Es recomendado para los pacientes más jóvenes y con una menor duración de la diabetes⁷. La evidencia muestra que el beneficio del tratamiento intensivo para reducir la glucemia no es uniforme en todos los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2)^{8,9}.

El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes) valoró el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en función de los valores de A1C seguido en el tiempo, así por cada 1% de

reducción en la A1C disminuyó el riesgo en 21% de muertes asociadas a la diabetes, 21% para cualquier problema relacionado con la diabetes, 14% para IAM y 37% para complicaciones microvasculares¹. El análisis realizado después de 10 años de seguimiento en el estudio UKPDS también mostró una reducción de todas las complicaciones microvasculares en un 25% y de los eventos cardiovasculares coincidente con el control estricto de la glucemia, en sujetos jóvenes y sanos con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2¹⁰.

En este estudio hemos evaluado la importancia que tiene para el médico el beneficio de utilizar el test de A1C para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con DM2, evaluar las dificultades para su realización en el medio laboral, y las diferencias según especialidad y antigüedad en la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, mediante una encuesta realizada a los médicos que concurren al XVII Congreso Argentino de Diabetes que se llevó a cabo entre el 21 y el 23 de octubre de 2010 en Mar del Plata, Argentina.

Los profesionales completaron la encuesta en forma anónima y fue depositada en una urna diseñada para ese fin. Se preguntaron datos personales, año de nacimiento, lugar de trabajo (público, privado o ambos), especialidad y sexo. Luego se realizaron las siguientes preguntas: ¿Considera útil la A1C para el diagnóstico de DM? ¿Qué punto de corte de A1C considera apropiado para diagnóstico? ¿A qué porcentaje de sus pacientes con DM2 realiza A1C? ¿Con qué frecuencia realiza A1C en pacientes con DM2? (cantidad de meses) ¿Cuándo no realiza A1C se debe a: falta de acceso/ problemas económicos/ ambas/ otras? ¿Qué importancia le asigna a la A1C en el control del paciente con DM2 (nada importante/ poco/ mediana importante/ muy importante)? ¿Considera útil la A1C para evaluar riesgo cardiovascular? ¿A qué valor objetivo de A1C cree usted deberían llegar sus pacientes con DM2? ¿Cambiaría el objetivo de A1C en diferentes condiciones? Enumere las 3 más importantes.

Los médicos participantes se agruparon por especialidades: 1) Nutrición, 2) Diabetología, 3) Endocrinología, 4) Clínica Médica, 5) Medicina General y 6) otros.

Análisis estadístico: estadística descriptiva, test Chi2, ANOVA (Student-Newman-Keuls post hoc). Se utilizó Software: MedCalc 2009.

RESULTADOS

Se realizaron 743 encuestas a los profesionales que concurrieron al XVII Congreso Argentino de Diabetes que se llevó a cabo entre el 21 al 23 de octubre de 2010 en Mar del Plata, Argentina.

Los médicos participantes se agruparon por especialidad: 1) Nutrición (84), 2) Diabetología (245), 3) Endocrinología (177), 4) Clínica Médica (130), 5) Medicina General (35) y 6) otros (64).

La media de edad fue $43,3 \pm 10,4$ años, el grupo 2 presentó en forma significativa una mayor edad siendo la media $45,9 \pm 10,4$ años ($p < 0,05$). Sexo femenino 69,3% (517) no se encontraron diferencias por especialidad ($p=0,07$).

Respuestas obtenidas sobre la utilidad de A1C para el diagnóstico de DM2

El 32,9% (244) de los profesionales no consideraba conveniente realizar A1C como método diagnóstico; no hubo diferencias entre los grupos ($p=0,52$). En aquellos que respondieron afirmativamente, la media del valor de A1C para el diagnóstico de diabetes mellitus fue $6,56 \pm 0,42\%$. El 25% consideraba como punto de corte de A1C valores $\geq 7\%$.

Respuestas obtenidas sobre los beneficios de A1C en el seguimiento de los pacientes con DM2

La mayoría consideró muy importante la A1C en el seguimiento del paciente con DM2, sin diferencias entre las especialidades ($p=0,43$). La A1C era utilizada en el 95,5% (709) de pacientes con DM2, con diferencias significativas entre grupos ($p < 0,001$), menor en el grupo 6. La media de la frecuencia con que piden la A1C fue cada 3 meses. El 4,5% (34) no solicitaba el test; las razones se observan en la Figura 1.

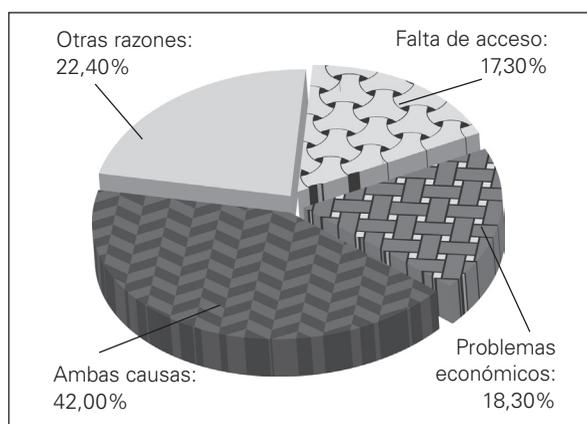


Figura 1: Razones que justifican no realizar el test.

El objetivo de A1C para tratamiento fue una media $6,7 \pm 0,43\%$, sin diferencias entre los grupos ($p=0,79$).

El 72,5% (538) de los profesionales respondió que serían más flexibles en los valores objetivo de A1C en algunas situaciones especiales como en personas ancianas, ante la presencia de enfermedad cardiovascular y riesgo de hipoglucemias. El 87,9% (601) indicó que era útil la A1C para evaluar riesgo cardiovascular; no se hallaron diferencias entre los grupos ($p=0,11$).

DISCUSIÓN

En este estudio observacional, transversal, mediante encuesta realizada a profesionales de diferentes especialidades que concurrieron al Congreso Argentino de Diabetes se evaluó la importancia asignada por el médico a la A1C para diagnóstico y seguimiento de pacientes con DM2 y sus valores para diagnóstico y objetivos terapéuticos según especialidad.

De acuerdo a los resultados de la encuesta, el 32,9% no consideraba beneficioso la realización del test de A1C para diagnóstico de DM2. Cuando en el año 1997 el Comité de Expertos sobre el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus reexaminó su diagnóstico basado en la relación entre los niveles de glucemia y las complicaciones a largo plazo, tres estudios demostraron una fuerte correlación entre la aparición de retinopatía y los niveles de glucemia de ayuno, 2 hs. postprandial y la A1C en pacientes con DM; a pesar de estas evidencias, los miembros del Comité no recomendaron el uso de A1C para diagnóstico, en parte, por la falta de métodos de estandarización. Pero el Comité Internacional de Expertos integrado por miembros designados por la ADA, la EASD, la IDF y más tarde la OMS recomendó la utilización de la A1C para el diagnóstico de DM2, además de las otras dos pruebas³.

La utilización de la A1C como método diagnóstico tiene algunas ventajas: no requiere ayuno previo, se mantiene más estable en la muestra, la variabilidad diaria es menor que la glucemia de ayuno y permite obtener una aproximación de los niveles de glucemia fuera del estado de ayuno. También tiene desventajas pues el resultado puede variar en pacientes con déficit de hierro, hipertrigliceridemia, anemia, consumo de altas dosis de AAS, hemoglobinopatías, insuficiencia renal, embarazo o puede diferir con la edad y según el origen étnico, incluso la menor accesibilidad en muchas re-

giones geográficas por su elevado costo y existen variaciones individuales de glicación que hace que haya menos correlación con la glucemia^{3,11}. Para su realización se requiere de la estandarización y validación del método. La ADA recomienda para el diagnóstico y manejo de la DM que los laboratorios utilicen las técnicas certificadas por NGSP y estandarizadas según las referencias del DDCT⁶.

La Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) junto a expertos de distintas organizaciones (ADA; EASD, IDF, ISPAD) han recomendado:

- a) Los resultados de A1C deben ser reportados por los laboratorios clínicos de todo el mundo en el SI (Sistema Internacional), unidades (mmol / mol sin decimales) y unidades NGSP derivados (% una décima), utilizando la ecuación maestra IFCC-NGSP (unidades DCCT).
- b) Las tablas de conversión de A1C tanto de SI (IFCC) y las unidades NGSP deben ser de fácil acceso para la comunidad de la diabetes. La dirección web es <http://www.hba1c.nu/eng>.
- c) Los editores de revistas y otros materiales impresos recomiendan exigir que los manuscritos presentados informen A1C tanto en SI (IFCC) y NGSP/DCCT unidades¹².
- d) Utilizar como abreviaturas de la hemoglobina A1c (HbA1c) o (A1C)¹³.

El punto de corte asignado por los médicos que respondieron afirmativamente sobre lo valioso del test para el diagnóstico de DM2 fue cercano al 6,5% y el 25% consideraba como punto de corte de A1C valores $\geq 7\%$. Este valor de 6,5% coincide con el asignado por las principales guías y surgió del análisis de los estudios incluidos en el 1997 y en el reciente estudio DETECT-2; todos demostraron que la prevalencia de retinopatía se incrementa cuando los niveles de A1C se encuentran entre 6 y 7%. Este estudio aportó una fuerte justificación para asignar el valor de A1C $\geq 6,5\%$ para el diagnóstico de DM2¹⁴.

En nuestro país, las 5tas. Jornadas Rioplatenses (2010) reunieron un grupo de expertos de la Sociedad de Nutrición y Diabetología de Uruguay y de la SAD. Se acordó "no recomendar" el uso de la A1C para el diagnóstico de DM hasta que se cuente con una metodología adecuadamente estandarizada y de fácil acceso¹⁵.

La mayoría de los encuestados consideró muy importante realizar la A1C en el seguimiento del paciente con DM2, siendo utilizada en el 95,5%

de pacientes, con una media de frecuencia de pedido de cada 3 meses. Estos hallazgos coinciden con las recomendaciones de la ADA: la A1C debe realizarse al menos 2 veces al año en aquellos que tienen control glucémico estable o están alcanzando las metas del tratamiento, o cada 3 meses en aquellos que no logran los objetivos o modificaron el tratamiento⁵.

Del 4,5% que no la solicitaba, el 42% respondió que no realizaba el test por falta de acceso y problemas económicos; esto está claramente enumerado como una de las desventajas de su utilización^{3,11}.

En cuanto al objetivo de A1C para tratamiento, la encuesta mostró una media $6,7 \pm 0,43\%$, sin diferencias entre los grupos, mientras el 72,5% de los profesionales respondió que sería más flexible en los valores objetivo de A1C en situaciones especiales como personas ancianas, presencia de enfermedad cardiovascular y riesgo de hipoglucemias.

Esta respuesta coincide con estudios que han demostrado que las complicaciones micro y macrovasculares son atribuibles a la glucemia, medida por la A1C y con guías nacionales e internacionales. Tres relevantes estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 y elevado riesgo para eventos cardiovasculares: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)¹⁶, Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)¹⁷ y Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax Diamicon Modifield Released Controlled Evaluation (ADVANCE)¹⁸ tuvieron como objetivo lograr un valor de A1C $< 6\%$ para los dos primeros y $\leq 6,5\%$ en el último. Ninguno de estos estudios encontró asociación entre el tratamiento intensivo de la DM2 y una reducción general del riesgo de complicaciones macrovasculares. Por el contrario el estudio ACCORD fue interrumpido por el exceso de mortalidad en el grupo con control glucémico intensificado¹⁹.

Sin embargo, los investigadores que realizaron 2 metaanálisis utilizando éstos y otros estudios observaron relaciones estadísticamente significativas entre el control estricto de la glucemia y la reducción de los eventos cardiovasculares^{20,21}. Por cada 1% de reducción de la A1C puede estar asociado con una reducción del 15% RR en infarto de miocardio no fatal, pero sin beneficios sobre stroke y todas las causas de mortalidad¹⁷. El análisis post hoc de los datos de estos ensayos clínicos indicó que el beneficio del control estricto de la glucemia debe limitarse a los diabéticos más jóvenes y a los pacientes sin enfermedad cardíaca previa^{16,18}.

La guía actual de la ADA y la EASD (2012) plantea que las recomendaciones deben ser consideradas dentro del contexto de las necesidades, preferencias y tolerancia de cada persona. La individualización del tratamiento es la piedra angular del éxito. Proponen diferentes objetivos glucémicos: A1C <7% en la mayoría de los pacientes para reducir la incidencia de enfermedad microvascular. El objetivo de A1C (6,0-6,5%) debe ser considerado en las personas con larga esperanza de vida, corta duración de la DM, sin enfermedad cardiovascular significativa, personas altamente motivadas con excelente capacidad de autocuidado y adherencia al tratamiento, siempre que esto pueda ser alcanzado sin significativo riesgo de hipoglucemia u otros efectos adversos del tratamiento. Metas menos estrictas de A1C (7,5-8% o más altas) podrían ser apropiadas para los pacientes con historia de severa hipoglucemia, limitada expectativa de vida, avanzadas complicaciones vasculares, presencia de otras significativas comorbilidades y en quienes el objetivo es difícil de alcanzar a pesar de una intensiva educación sobre automanejo, asesoramiento repetido y múltiples y adecuadas dosis de agentes hipoglucemiantes, incluyendo la insulina^{5,8}.

El consenso publicado recientemente por la American Geriatrics Society y la ADA sobre los objetivos de control glucémico en adultos \geq de 65 años con diabetes plantea la individualización del tratamiento según las características y el estado de salud de las personas. Pacientes saludables (pocas enfermedades crónicas, estado funcional y cognitivo normal) con larga expectativa de vida deberían tener como objetivo de A1C <7,5%, o más baja si no hay riesgo de hipoglucemia severa. Para personas con estado de salud intermedio (múltiples enfermedades crónicas, moderada alteración cognitiva y empeoramiento de las actividades de la vida diaria) con alto riesgo de hipoglucemias, riesgo de caída, expectativa de vida intermedia y que utilizan varios fármacos incluyendo insulina, deberían tener como objetivo A1C <8%. Y para aquellas con pobre estado de salud (enfermedad crónica terminal, severo empeoramiento cognitivo, dependencia de las actividades de la vida diaria y limitada expectativa de vida) la meta de A1C <8,5%²².

Riddle y Karl publicaron una revisión con el objetivo de recopilar las lecciones prácticas surgidas del ACCORD y de otros ensayos cardiovasculares (CV) para el tratamiento de las personas con DM2

y alto riesgo de enfermedad CV. Mencionan dos puntos importantes: la personalización del tratamiento para individuos con resultados poco exitosos al aplicar métodos algorítmicos y la individualización de los objetivos respecto de la A1C antes del tratamiento y de acuerdo con éste²³.

El 87,9% de los encuestados respondió que la determinación de A1C era un dato interesante para evaluar riesgo cardiovascular. Este resultado coincide con un estudio realizado en personas mayores con DM2, donde los autores observaron que el mantenimiento de un nivel de A1C \leq 6,5% basal, a los 5 años del seguimiento, se asoció con una menor incidencia de eventos cardiovasculares en el subgrupo de baja a moderada morbilidad (RR, 0,60) pero no en el de morbilidad elevada (RR, 0,92). Del mismo modo, un nivel de A1C \leq 7,0% predijo menos eventos cardiovasculares en el subgrupo de baja a moderada comorbilidad (RR ajustado, 0,61) pero no en el subgrupo de comorbilidad elevada (RR ajustado, 0,88)²⁴. Otro estudio, el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC Study) realizado en personas no diabéticas seguidas durante 15 años, demostró que la A1C no sólo es predictor de diabetes, sino un marcador de riesgo cardiovascular y de mortalidad a partir de valores de 5,5%, siendo en este caso más efectiva que la glucemia de ayuno²⁵.

CONCLUSIONES

El 33% de los profesionales encuestados consideró que el test de A1C no es conveniente para hacer diagnóstico de DM. Aquellos que respondieron afirmativamente, establecieron el punto de corte cercano a 6,5%.

Fue considerado como un método apropiado para seguimiento de los pacientes. El objetivo para tratamiento fue cercano al 6,5% y el 72,5% respondió que ese valor debería ser menos rígido en situaciones especiales como ancianos, presencia de enfermedad cardiovascular y ante el riesgo de hipoglucemia.

El 87,9% consideró un método de laboratorio útil a la A1C para evaluar riesgo cardiovascular.

Si bien varias asociaciones internacionales utilizan el test de A1C como un método diagnóstico más asociado a los clásicos, la Sociedad Argentina de Diabetes no recomienda su utilización hasta no contar con una metodología adecuadamente estandarizada y de fácil acceso.

REFERENCIAS

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational Study. *BMJ* 2000; 321 (7258):405-412.
2. Sacks DB. Measurement of Hemoglobin A1c. A new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012; 35:2674-2680.
3. The international expert committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327-34.
4. Position statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013; 36 (suppl 1):S67-74.
5. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013; 36 (suppl 1):S11-S66.
6. Sacks DB, Arnold M Makris GL, et al. Position statement. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnostic and management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:1419-1423.
7. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin T, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications on recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154:554-559.
8. Inzucchi SD, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1364-1379.
9. Cefalu WT. American Diabetes Association- European Association for the study of Diabetes Position Statement: due diligence was conducted. *Diabetes Care* 2012; 35:1201-1203.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel Ma, Matthews DR, Neil HAW: 10 year follow-up of intensive glucose control type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
11. Consensus Statement on the World-wide standardization of the hemoglobin A1c measurement: the American Diabetes Association, European Association for study of Diabetes, International Federation of clinical, Chemistry and laboratory medicine, and the international diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30:2399-2400.
12. 2010 Consensus Statement on the Worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. ADA, EASD, IDF, IFCC and ISPAD. *Diabetes Care* 2010; 33:1903-1904.
13. 2013 Update on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement. *Diabetes Research and clinical practice* 2013; 100:e64-65.
14. Colagiuri S, Borch-Johsen K. DETECT-2 early detection of type 2 diabetes and IGT. *Diabetes Voice* 2003; 48:11-13.
15. Traverso R, Frechtel G, y col. Convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la glucemia de ayuno, la hemoglobina glicosilada e insulinemia. *Rev SAD* 2010, Vol. 44, N° 3: 208-224.
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559.
17. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:2288-2298.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32:187-192.
20. Selvin E, Marinopoulos S, BerKenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-431.
21. Stettler C, Allemann S, Juñi P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Ann Heart J* 2006; 152:27-38.
22. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Consensus report. Diabetes in Older adults. *Diabetes Care* 2012; 35:2650-2664.
23. Riddle MC, Karl DM. Individualizing targets and tactics for high-risk patients with Type 2 Diabetes. Practical lessons from ACCORD and other cardiovascular trials. *Diabetes Care* 2012; 35:2100-07.
24. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2009; 151:854-860.
25. Selvin E, Sreffes M, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J et al. Glycated hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in non diabetic adults (ARIC Study). *N Engl J Med* 2010; 362:800-11.