

Pesquisa de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en población adolescente con sobrepeso

Screening of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in overweight adolescents

Dres. Viviana Cramer¹, Enrique Berner², Florencia Pla³,
Adriana E. Mattiozzi⁴, María C. Romero⁵,

¹Médica tocoginecóloga, Especialista en Ginecología Infanto-Juvenil, Especialista en Endocrinología Ginecológica, Consultorio de Endocrinología Ginecológica, Equipo del Espacio Interdisciplinario de Alteraciones Metabólicas y del Peso

²Médico Pediatra, Especialista en Adolescencia, Jefe del Servicio de Adolescencia, Coordinador del Programa de Adolescencia, Ministerio de Salud del GCABA. ³Lic. Nutrición, ⁴Bioquímica de planta, ⁵Jefa Sección Química

Servicio de Adolescencia, Htal. Dr. Cosme Argerich, GCABA, Argentina
Laboratorio Central Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich GCABA
E-mail: drviviana@gmail.com

Resumen

Habitualmente la detección precoz de diabetes (DBT) y/o sus complicaciones vasculares se realiza por la glucemia alterada en ayunas (GAA) y por la curva de tolerancia a la glucosa (CTGlu). Desde el año 2009, los expertos consensuaron que la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se debe utilizar para implementar las medidas y estrategias necesarias para la prevención de la vasculopatía. O sea, que hay una fuerte asociación entre un aumento de la HbA1c ($\geq 6,50\%$) y las complicaciones vasculares¹.

La evidencia científica, los estudios realizados y las indicaciones están hechos en y para población de adultos, por este motivo este trabajo propone realizar una actualización del tema y mostrar los resultados obtenidos en una muestra de 33 pacientes adolescentes (10 a 20 años) en el Servicio de Adolescencia del Hospital Gral. de Agudos Cosme Argerich de la Ciudad de Buenos Aires.

Palabras clave: adolescencia, hemoglobina glucosilada, indicador, riesgo, vasculopatía.

Abstract

Usually the early detection of DBT and/or vascular complications is made by the GAA and the CTGlu. Since 2009, experts agreed on that HbA1c should be used to take the necessary precautions and strategies for prevention of vascular disease. In other words, there is a strong association between increased HbA1c ($\geq 6,50\%$) and vascular complications¹. The scientific evidence, studies and indications are made in adult population and, for this reason this paper proposes an upgrade of the issue and show the results obtained in a sample of 33 adolescent patients (10 to 20 years) in Adolescent Service of the General Hospital Cosme Argerich in Buenos Aires.

Key words: adolescence, hemoglobin A1c, indicator, risk, vasculopathy.

Introducción

Los distintos consensos coinciden en que la detección de enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes tipo II (DBT II), se realiza por la glucosa alterada en ayunas (GAA) y por la curva de tolerancia a la glucosa (CTGlu)^{1, 8}, pero consideran que aunque los valores estén dentro de la normalidad, la detección de hemoglobina glucosilada (HbA1c) fuera de los parámetros normales aumenta el pronóstico de vasculopatía en un futuro adulto. El Comité Nacional de Expertos, integrado por miembros de la Asociación Estadounidense de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA), la Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for the Study of Diabetes*, EASD), considera la posibilidad de utilizar la HbA1c como método pronóstico de DBT fuera del embarazo². El diagnóstico de DBT II es un suceso tardío y, por este motivo, es necesario contar con algún indicador clínico o bioquímico para la detección en forma precoz de riesgo vascular. En el año 2009, la ADA, la IDF y la EASD recomendaron como herramienta diagnóstica de las complicaciones que causan las hiperglucemias ocasionales no comprobadas en ayunas ni posprandiales, el dosaje de HbA1c; si éste es $\geq 6,50\%$, y medido en dos oportunidades, justificaría la intervención médica con criterio preventivo y terapéutico.

Poco hay escrito y comprobado sobre esta observación realizada en población de adultos, respecto de adolescentes y jóvenes^{2,3}.

El propósito de este trabajo es mostrar nuestra experiencia, desde el espacio de alteraciones metabólicas y de peso del Servicio de Adolescencia del HGACA “Espacio Interdisciplinario de Alteraciones Metabólicas y del Peso”. A esta área creada hace 3 años son derivados los adolescentes a quienes se les detectan en la consulta de admisión los indicadores clínicos de riesgo

aumentado de padecer DBT o enfermedad cardiovascular. Se le da a la consulta diaria un valor agregado de prevención y se realiza diagnóstico, acompañamiento y seguimiento de aquellos con sobrepeso y/u obesidad. Está formado por un equipo de profesionales integrado por médico pediatra especialista en Adolescencia, médica especialista en Endocrinología Ginecológica y capacitada en síndrome metabólico, y licenciada en Nutrición, capacitada en la atención de este grupo etario.

Hemoglobina glucosilada: explicación química y función biológica

Definimos como glucosilación a un proceso químico no enzimático entre las proteínas y los azúcares reductores, es una reacción de grupos aminos primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores. La forma estable de este compuesto se denomina producto de Amadori. En presencia de hiperglucemias, este tipo de proceso está acelerado, lo que genera los productos de glucación avanzada (*advanced glycation end products*, AGE); su vida media es más larga. Al no intervenir ninguna enzima en esta reacción, estos compuestos también reciben el nombre de productos de glucación no enzimática, también pueden formarse por autooxidación de la glucosa y por glucólisis de la glucosa^{2-4,17}.

O sea, los productos de la glucación modifican la proteína a la cual se unen y con ello alteran su funcionalidad afectando la respuesta de los procesos en los cuales participa, y son fundamentales para el funcionamiento del organismo^{16,17}.

Algunos aspectos de la función de los productos de la glucosilación avanzada (PGA) son las complicaciones tardías de la DBT II. Dichos productos constituyen un grupo de moléculas que aparecen en los tejidos y la sangre de los pacientes diabéticos como consecuencia de la reacción de los monosacáridos con los aminoácidos básicos de las proteínas y algunos lípidos. Pueden clasificarse en 2 grupos, atendiendo a su estructura molecular: imidazólicos y pirrólicos. Su **propiedad química** más importante es la de formar puentes intercatenarios entre las proteínas y **alterar sus funciones biológicas**. El **depósito de PGA** en las lipoproteínas está relacionado con la **patogenia** de la aterosclerosis en la DBT. Los PGA formados en el colágeno y unidos a él reaccionan directamente con el óxido nítrico (ON) y lo inactivan, lo que podría explicar, en parte, el desarrollo de la hipertensión y el envejecimiento en el diabético. La aminoguanidina es capaz de inhibir el entrecruzamiento ocasionado por los PGA entre las proteínas del plasma y el colágeno⁵. Si se logra disminuir la formación y acumulación de dichos PGA, se lograría prevenir o retrasar la aparición de estas complicaciones y así contribuir a una mejor calidad de vida del paciente diabético^{2,5,13}.

Una de las moléculas identificadas que pasan por este proceso es la HbA1c, en los eritrocitos, la cual está aumentada en la población diabética y se utiliza como indicador de los niveles de glucosa circulante en sangre y su control en los últimos 3 meses aproximadamente en los pacientes diabéticos.

Como se conoce, la HbA1c es una proteína de la sangre que se forma de la unión de hemoglobina con carbohidratos libres, o sea, es el porcentaje de proteína unida a la glucosa; cuanto mayor es la concentración de glucosa, más se une a las proteínas^{6,13}.

Debería llamarse hemoglobina glicada, ya que es un proceso espontáneo y aleatorio, mientras que la glucosilación es altamente regulada.

La HbA1c es estable, no influyen en ella los cambios bruscos de la glucemia. Su dosaje mide la cantidad de glucosa adherida a los glóbulos rojos; el resultado se expresa como porcentaje e indica el promedio de glucemias de los últimos 9-12 semanas^{6,9}.

El mecanismo de acción por el cual la HbA1c tiene un papel protagónico en la patología vascular, en especial retinopatía y nefropatía, se ejerce sobre la endotelina, al estimular la resistencia a la insulina y la aterosclerosis, y acelerar los procesos de envejecimiento celular^{4,13}.

Entonces, además de considerarla un factor de diagnóstico, es un **factor de riesgo**.

Hay estudios como el DCCT (*The Diabetes Control and Complications Trial*) y el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) que establecen que con una hemoglobina glucosilada menor del **6,5%** ($\leq 6,5\%$ según Consenso Reunión de Expertos), se reduce considerablemente el riesgo de padecer enfermedades micro y macrovasculares y se observa una reducción del 76% en retinopatías, del 50% de nefropatías y del 60% de neuropatía con un control estricto de la glucemia⁶. Un estudio recientemente publicado en el *New England Journal of Medicine* denominado ACCORD demuestra que la disminución de la HbA1c mejora el pronóstico de las personas diabéticas y reduce el riesgo de sufrir enfermedades micro y macrovasculares con respecto al grupo de control⁹, y se halló que su disminución en el 3-4% modifica el riesgo cardiovascular, según clasificación, que pasa de ser severo (C y D) a moderado y leve (A y B)^{11,12}.

La HbA1c es una determinación precisa de los niveles crónicos de glucemia y se correlaciona con el riesgo para complicaciones de DBT

El **Comité de Expertos Internacional** recomienda que la DBT se diagnostique con 2 dosajes de HbA1c $\geq 6,5\%$ en aquellos pacientes sin sintomatología ni hiperglucemias >200 mg/dl, y que **en niños** estaría indicada ante la sospecha de DBT sin síntomas clásicos ni glucemias >200 ng/ml. Los individuos que tienen entre el 6% al 6,5% deberían recibir indicaciones preventivas^{1,2,7,10}.

La pregunta sería, ¿cuál es la ventaja de dosar HbA1c para diagnóstico de DBT II con CTGlu y glucemia en ayunas (GluA) dentro de los límites normales?

Ventajas de la HbA1c para diagnóstico de DBT comparada con la GAA y la CTGlu^{8,11,12}

- La determinación de HbA1c se estandarizó en los estudios DCCT y UKPDS; la determinación de glucemia se encuentra menos estandarizada, con mayor dispersión entre determinaciones.
- Representa un mejor índice para evaluar la exposición a la glucemia y el riesgo de complicaciones crónicas.
- Posee variabilidad biológica sustancialmente menor.
- Posee inestabilidad preanalítica sustancialmente menor.
- No requiere ayuno ni extracciones en momentos específicos.
- Resulta menos afectada por las perturbaciones agudas de la glucemia (por ejemplo, estrés o enfermedades agudas).
- Es utilizada actualmente para guiar el manejo de la DBT y ajustar el tratamiento.

Limitaciones de la HbA1c para diagnóstico de DBT

- Algunas hemoglobinopatías, como HbS, HbC, HbF y HbE, pueden interferir con algunos métodos de determinación de la HbA1c.
- Cualquier condición que modifique el recambio eritrocitario altera los resultados, tales como anemia hemolítica, malaria, hemorragias severas.
- Los niveles de HbA1c parecerían incrementarse con la edad, pero aún no pueden adoptarse valores específicos por edad en el esquema diagnóstico.
- Podrían existir diferencias étnicas.

Recomendaciones del Comité de Expertos Internacional para el diagnóstico de DBT

- La HbA1c es una determinación precisa de los niveles crónicos de glucemia y se correlaciona bien con el riesgo de complicaciones de la DBT.
- La determinación de HbA1c posee algunas ventajas sobre las mediciones de glucemia.
- La DBT debería diagnosticarse cuando los niveles de HbA1c son $\geq 6,5\%$. El diagnóstico debería confirmarse con una segunda determinación de HbA1c. No se requiere confirmación en pacientes sintomáticos y con niveles de glucemia >200 mg/dl.
- Si no es posible la determinación de HbA1c, son aceptables los métodos diagnósticos previamente recomendados como las glucemias en ayunas o poscarga confirmadas en una segunda determinación.

- La determinación de HbA1c se encuentra indicada en niños en los que se sospecha DBT cuando no presentan los síntomas clásicos ni glucemias casuales >200 mg/dl¹⁰.

En discordancia con lo anterior, el nuevo estudio Hoorn, publicado en enero de 2010, concluye que en los pacientes con DBT conocida, la correlación entre glucemia y HbA1c es significativa, pero que la correlación es moderada en la población general, y que basado en las curvas ROC (nos proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica, es necesariamente creciente, propiedad que refleja el compromiso existente entre sensibilidad y especificidad), la ventaja de la HbA1c comparada con la prueba de tolerancia a la glucosa es muy limitada^{2, 14}.

Nuestra experiencia

Se comenzó con la **hipótesis** de que la HbA1c $\geq 6,5\%$ puede ser utilizada como marcador precoz de complicación macro y microvascular a futuro, en pacientes adolescentes con sobrepeso y/u obesidad.

El **objetivo**: prevalencia de HbA1c en población adolescente.

Estudio observacional retrospectivo

Tiempo: 13 meses, enero 2010-febrero 2011

Materiales y métodos

Se realizaron dosajes de HbA1c en población adolescente de ambos sexos comprendida entre los 10-20 años con sobrepeso y/u obesidad del Servicio de Adolescencia del Htal. Dr. Cosme Argerich.

Población: adolescentes entre 10-20 años que concurren al “Espacio Interdisciplinario de Alteraciones Metabólicas y del Peso”.

N=33

Criterios de inclusión

IMC (índice de masa corporal) ≥ 30 o Pc 90

IMC ≥ 27 o Pc 90 + acantosis

IC (índice de cintura) ≥ 88 + acantosis

IC ≥ 88 o Pc 90

Se les realizó CTGlu basal, 120 min. (se utilizó solución glucosada 75 g); Tg (triglicéridos), HDL, hepatograma, insulinemia y se calculó el índice de HOMA (Glu x Ins/405); y se repitieron los dosajes de HbA1c al mes (según tiempos hospitalarios) para confirmar en aquellos cuyos valores resultaron $\geq 6,5\%$.

En las determinaciones, la metodología utilizada fue:

Reactivo	Método	Unidades
Glucemia	Glucose HK Gen.3	mg/dl
Triglicéridos	Enzimático/colorimétrico	mg/dl
Colesterol	Enzimático/colorimétrico	mg/dl
HDL/coolesterol	Enzimático/colorimétrico homogéneo	mg/dl

Autoanalizador: sistemas Roche/Hitachi Cobas línea elecsys (ECL).

Insulina, método EQLIA.

Para la medición de HbA1c se utilizó autoanalizador Cobas 501c Roche.

Método Tina*Quant-Hemoglobina1c Gen3-Hemolysate and Whole Blood Application Roche.

Control de calidad interno C.f.as HbA1c-HbA1cControl P Y N Roche.

Control de calidad externo Programa Buenos Aires de Control de Calidad CEMIC.

Se utilizó la tabla del consenso de ATP III, Tg <150 mg/dl, HDL <50 mg/dl en mujeres y <40 mg/dl en varones, Glu <110 mg/dl, TA <135/85 mmHg, IC <88 cm en mujeres y 102 cm en varones¹⁵.

Los criterios para el diagnóstico de DBT II fueron una concentración de glucosa plasmática en ayunas (GPA) de un mínimo de 126 mg/ml y una concentración de glucosa plasmática a las dos horas (GP a las 2 horas) de al menos 200 mg/100 ml. En el caso de la prediabetes, los criterios diagnósticos fueron una GPA de un mínimo de 100 mg/100 ml y menos de 126 mg/100 ml y una GP a las 2 horas de un mínimo de 140 mg/100 ml e inferior a 200 mg/100 ml^{1,3,9}.

N=33 adolescentes de ambos sexos entre 10 y 20 años de edad.

Resultados

HbA1c >6,5%: 2 pacientes

Paciente 1: 6,89%; IMC: 32,5; IC: 107 cm; CT-Glu mg/dl: ⁰97/¹²⁰100 (femenino) 7% (al mes) 16 años

Paciente 2: 7,5%; IMC: 33; IC: 110 cm; CTGlu mg/dl ⁰88/¹²⁰90 (femenino) 6,9% (al mes) 18 años

HbA1c entre 6,5% y 6%: 2 pacientes

HbA1c <5,99%: 29 pacientes

IGlu (intolerancia a la glucosa) 120 min. >140 mg/dl: 4 pacientes

DBT II >126 o 120 min. >200 mg/dl: 1 paciente

GAA >101 <125,9 mg/dl: 3 pacientes

N=33 pacientes sin superposición de grupos.

Ninguno de los 8 pacientes anteriores, cuyos resultados fueron IGlu, DBT II, GAA, tuvieron HbA1c >6%.

Conclusiones

- En nuestra población, en 31 de 33 pacientes el dosaje de HbA1c fue <6,49%.
- Los dos pacientes con HbA1c ≥6,50% eran del sexo femenino.
- En los ocho pacientes en quienes se detectó un estado de prediabetes, la HbA1c estaba dentro de los parámetros normales.
- La CTGlu en tiempo basal y a los 120 min. sigue siendo el *gold standard* para la detección y prevención de la DBT.
- En los 2 casos detectados y confirmados, se indicó tratamiento médico de cambios de hábitos y farmacológico con metformina.
- Solo se incluyeron adolescentes con sobrepeso y obesidad.
- Como resultado individual, consideramos que fue oportuna la realización del dosaje de HbA1c por los casos positivos, la edad de los pacientes y la posibilidad de prevención precoz, si se lo considera un factor de riesgo, al definirlo como una condición que aumenta la posibilidad de que un individuo padezca una enfermedad, en este caso, vasculopatía.
- Posiblemente, la muestra sea pequeña para obtener conclusiones definitivas y quedarían interrogantes para investigar en una segunda instancia, como el comportamiento de péptido C en uno a dos años en pacientes con HbA1c fuera de los rangos normales, y además, incluir una muestra mayor.
- En las directrices actuales de la ADA se hace notar que las personas asintomáticas se clasificarían como diabéticas si los valores de HbA1c fueran de un mí-

nimo del 6,5% y prediabéticas si sus concentraciones de HbA1c fueran del 6% al 6,4% en dos análisis diferentes.

- Tampoco podemos confirmar la necesidad de dosar HbA1c en la población adolescente con sobrepeso, obesidad o IC fuera de rangos normales para edad según tablas de la Sociedad Argentina de Pediatría.
- Se debe abordar la atención del adolescente de una forma integral, teniendo en cuenta su IMC, su IC y sus antecedentes familiares para considerar el dosaje de HbA1c del 6,5%.
- En población adolescente con sobrepeso, obesidad y alto riesgo, tal vez se podrían utilizar las 2 pruebas, o sea, la CTGlu y la HbA1c.

Se agradece a la estudiante de Ciencias Exactas de Tecnología en Alimentos, Ariana Ant, por su aporte en los conceptos químicos de la glucosilación.

Referencias

1. ADA, Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2010; 33(S1):1-4.
2. Comité Internacional de Expertos. Report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1327-1334.
3. Cox M, Edelman D. Test of screening and diagnosis of type 2 Diabetes. Clinical Diabetes 2009; 27(4):132-38.
4. Kramer C, Areneta M, Vaharte S, Connor E. Hemoglobin A1c and the diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 2010; 33:101-103.
5. Ayra Rivas M, Díaz Horta O. Productos de la Glucosilación Avanzada y Diabetes Mellitus. Rev Cubana Endocrinol 1999; 10(1):57-64.
6. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Toumilehto J. Guidelines for management of postmeal glucose. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2008;18:S17-S33.
7. Guzman J, Torres Tamayo M, Calzada Leon R. Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría. Revista de la ALAD 2009; 17:16-31.
8. AACE Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus. The AACE System of Intensive diabetes self-management – 2002 update. Endocrine Practice 2002; 8(S1):41-83.
9. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman D, Bloomgarden ZT, Fonseca V, Garvey WT, Gavin JR, Grungerber G, Horton ES, Jellinger PS, Jones KL, Lebovitz H, Levy P, McGuire DK, Moghissi ES, Nesto RW. Diagnosis and Management of prediabetes in the continuum of hyperglucemia: When do the risks of diabetes begin? A Consensus Statement from American College of Endocrinologist. Endocrine Practice 2008; 14(7):933-946.
10. Rosas Guzman J, Calles J, Friege F, Lara Esqueda A, Suverza A, Campuzano R, Vanegas E, Vidrio M, Cañete F, Zuñiga González S, Romero A, Gruber E, Zuñiga Guajardo S, Lyra R, Islas S, García R, Sampaio R, González Chavez A, Velez J, Hernández y cols. Consenso de Prediabetes, Documento de Posición de la ALAD. Rev de ALAD 2009; 17:146-158.
11. Results of the DCCT. New England Journal of Medicine 1993 Sep 30; 329(14).
12. Results of the EDIC. New England Journal of Medicine 2005 Dec 22; 353(25).
13. Lozano JJ. Resistencia a la insulina y diabetes mellitus. En: Rubio AF (ed.) Resistencia a la insulina (1ª edición), Capítulo V. México: McGraw Hill Interamericana. 2004:37-60.
14. Van't Riet E, Alsema M, Rijkelij Khnizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker J. Relationship between A1c and glucose levels in the general Dutch Population: The New Hoorn Study. Diabetes Care 2010; 33:61-6.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, Fruchart JC; IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; AHA; International Atherosclerosis Society. Harmonizing the Metabolic Syndrome, A Joint Interim Statement of the IDF Task Force on the Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; AHA; WHF; IAS; and International Association for the study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-1645.
16. Damodaran S, Parkin KL, Fennema OR. Aminoacids, Peptides and Proteins. En: Fennema OR (ed.) Food Chemistry (3ª edición), Cap. VI. New York: Marcel Dekker Inc. 1996.
17. Wong DWS. Química de los Alimentos: Mecanismo y Teoría. Zaragoza: Edit. Acribia. 1996.