

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1c (A1c)

Variación etárea y determinantes clínicos y paraclínicos en población sana

Carlos Olimpo Mendivil Anaya¹, Clara Eugenia Pérez Güaldrón²,
Iván Darío Sierra Ariza³, Giuliana Andrea Pinzón⁴

1. Médico con entrenamiento en Lípidos y Diabetes, candidato a Especialista en Estadística. Profesor Adjunto e Investigador
 2. Bacterióloga con entrenamiento en Lípidos y Diabetes, candidata a Magíster en Bioquímica. Investigadora
 3. Médico especialista en Diabetes y Nutrición, Profesor Titular y Maestro Universitario, Coordinador División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia
 4. Bacterióloga con entrenamiento en Lípidos y Diabetes, Bacterióloga Hospital San Ignacio.
- * Correspondencia al Dr. Carlos O. Mendivil: comendivila@unal.edu.co

Resumen

Antecedentes. La Hemoglobina Glucosilada A1c es un examen de laboratorio empleado para evaluar el control glucémico en pacientes con diabetes. Clásicamente el personal de atención en salud asume que solamente la glucemia promedio determina el valor de A1c. Sin embargo algunos estudios han encontrado variación en la A1c de acuerdo a la edad y el sexo.

Objetivos. El objetivo principal de este estudio era determinar si existía alguna tendencia o patrón de comportamiento de los niveles de A1c a diferentes edades, en personas sanas. Otros objetivos eran encontrar los determinantes clínicos y paraclínicos más importantes del nivel de A1c en personas sanas, modelar el comportamiento de la A1c en función de la edad, y comparar los niveles de A1c entre ambos sexos.

Métodos. Se estudiaron 130 personas aparentemente sanas distribuidas en 5 grupos etáreaos: 7

a 12 años (n=35), 13 a 18 años (n=34), 19 a 26 años (n=20), 27 a 45 años (n=19) y 46 a 60 años (n=22). Se practicó examen físico completo y determinación de glucemia de ayuno, perfil de lípidos, ácido úrico y cuadro hemático. Los niveles de A1c se determinaron por inmunoturbidimetría.

Se realizaron comparaciones múltiples entre grupos de edad, así como regresión polinomial con los grupos de edad como variable independiente y A1c como variable dependiente. Para establecer los determinantes de la A1c se realizó regresión lineal múltiple.

Resultados. La A1c tuvo un comportamiento caracterizado por una curva que llega a un mínimo en el grupo de 19-26 años, y tiene su máximo en el grupo de 46-60 años. Las diferencias de A1c entre los grupos de 27 a 45 y 46 a 60 años y los demás grupos tuvieron significancia estadística ($p < 0.001$).

Las variables que incidieron en la A1c fueron edad, glucemia, sexo, tensión arterial diastólica y colesterol LDL. ($r^2=0.474$). El modelo que mejor se ajustó a los datos de A1c por grupo de edad fue un modelo de orden 4 ($r^2=0.32$).

Los hombres presentaron un promedio de A1c superior al de las mujeres en 0,18%. ($p=0.003$)

Conclusiones. Nuestros datos sustentan la hipótesis de que los niveles de A1c varían con la edad y el sexo en población no diabética. Hacia el futuro sería recomendable ajustar las metas de A1c en el tratamiento de los pacientes con diabetes según la edad y el sexo. (Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2004; 52: 7-18)

Palabras clave. Hemoglobina glucosilada, diabetes, control glucémico.

Summary

Background. Glycated hemoglobin A1c (A1c) is a laboratory test routinely used to assess glycemic control in diabetic patients. The classical point of view states that the single major determinant of A1c is the individual's plasma glucose. However, several studies have found an important variation in A1c in people with different age or sex, independently of glycemia.

Objectives. The main objective of this study was to determine what tendency or pattern, if any, follows A1c level across different age ranges, in healthy people. Secondary objectives were to find clinical and laboratory determinants of A1c levels in healthy people, to model the behavior of A1c as a function of age; and to compare A1c levels between sexes.

Methods. We studied 130 people distributed in 5 age groups as follows: 7 to 12 years ($n=35$), 13 to 18 years ($n=34$), 19 to 26 years ($n=20$), 27 to 45 years ($n=19$) and 46 to 60 years ($n=22$). All

participants underwent physical examination, and fasting glycemia, lipid profile, uric acid, and hemogram were practiced to their blood samples. A1c was determined by an immunoturbidimetric test.

We compared A1c among age groups, and we also did polynomial regression with the age groups as the independent, and A1c as the dependent variables. Multiple linear regression was used to establish independent determinants of A1c.

Results. A1c behavior described a curve coming to its lowest in the 19-26 years group, and then increasing steadily to reach its highest in the 46-60 years group. The differences in A1c between the 27 to 45 and 46 to 60 years groups and the other groups reached statistical significance ($p<0.001$).

The predictor variables influencing A1c were age, fasting glycemia, sex, diastolic blood pressure and LDL cholesterol ($r^2=0.474$). The best-fitting model of A1c Vs age group was a 4th degree model ($r^2=0.32$), Men showed a A1c mean 0,18% higher than women. ($p=0.003$)

Conclusions. Our data support the hypothesis that A1c levels change with age and sex in nondiabetic population. In the future, it's recommendable to adjust A1c goals for the treatment of diabetic people, according to age and sex. (Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2004; 52: 7-18)

Key words. Glycated hemoglobin, diabetes mellitus, patients control.

Introducción

El organismo humano está expuesto a la modificación no enzimática de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa; a mayor glucemia, mayor glucosilación de la hemoglobina. Como consecuencia de éste proceso, se generan tres tipos de hemoglobina glucosilada, o HbA1: HbA1a, HbA1b y HbA1c.

La hemoglobina glucosilada A1c (A1c), es la que tiene adherida en una o ambas valinas de los extremos amino de las cadenas beta, una molécula de glucosa. La determinación de A1c, expresada como porcentaje del total de hemoglobina, es un examen paraclínico ampliamente difundido que se emplea para estimar el promedio de glucemia de un individuo durante los últimos dos a tres meses, dado que supera ampliamente en exactitud al valor estimado por el médico de acuerdo a datos clínicos o a lo reflejado por glucometrías seriadas (1). Sus tres principales aplicaciones prácticas están en la atención de pacientes con diabetes y son (2): documentar el grado de control glucémico del paciente individual y por tanto la eficacia de la terapéutica instaurada; servir como marcador de riesgo para aparición de complicaciones crónicas de la Diabetes (retinopatía, neuropatía, neuropatía, enfermedad macrovascular) (3-5) y valorar la calidad de la atención a pacientes diabéticos por los sistemas o aseguradoras de salud.

La razón por la que sistemáticamente se ha empleado la A1c en investigación y práctica clínica como el indicador del promedio glucémico en pacientes con diabetes en lugar de otras glucoproteínas o subproductos (albúmina, fructosamina, otras) es su larga vida media: aproximadamente 120 días, la vida media de los eritrocitos.

Aunque se ha definido en general la meta de control glucémico para los pacientes con diabetes como una A1c menor 6.5% por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), y menor 7.0% por la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), no se ha esclarecido del todo que otros factores diferentes a la glucemia pueden influir en la A1c. El punto de vista clásico es que el nivel de de A1c es básicamente una función de la glucemia, y que otros factores como la edad, el sexo o el nivel de hemoglo-

bina total influyen escasamente sobre sus concentraciones (6).

Sin embargo, varios estudios realizados sobre todo en personas con algún grado de intolerancia a los carbohidratos, han mostrado incrementos en la A1c de aproximadamente 0.01% por año de edad (7); estudios similares en población adulta y completamente sana no han podido evidenciar un efecto de la edad en la A1c; es decir, el efecto de la edad es controversial (8-10).

El análisis de los datos de la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de EEUU (NHANES III) también reveló diferencias étnicas importantes en los niveles de A1c, no explicables por la glucemia (11). En Colombia, sin embargo, dada su alta hibridación y heterogeneidad raciales, es extremadamente difícil valorar ese tipo de asociaciones.

Dada la falta de información sobre las variables que influyen en los niveles de A1c en general, y mucho más en población colombiana, el objetivo del presente estudio fue responder a los siguientes interrogantes:

- Existen diferencias en los niveles A1c entre diferentes grupos étnicos en población sana colombiana?
- Ésa diferencia persiste después de corregir el efecto de otras variables que influyen en la concentración de A1c, incluyendo la glucemia de ayuno?
- Cuáles son las variables clínicas y paraclínicas diferentes a la glucemia que influyen en la concentración de A1c?
- Existe un modelo que relacione las variables predictoras con influencia significativa y el nivel de A1c? Cuál es ese modelo?

Material y métodos

Muestra. El estudio incluyó personas de cinco grupos etáreos: 7 a 12 años, 13 a 18 años, 19 a 26 años, 27 a 45 años, y 46 a 60 años; con el objeto de comparar los promedios de A1c en cada grupo etáreo.

El tamaño de muestra en cada grupo se determinó según la expresión que establece el tamaño de muestra *dentro* de cada grupo cuando se desea comparar medias entre varios grupos simultáneamente:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{x \epsilon^2}$$

Para un riesgo de error tipo I (α) de 5%, una varianza estimada de la A1c dentro de cada grupo de 0,088% (12) y un error máximo admisible de 0,01% en la estimación de la media de A1c para cada grupo, obtuvimos un tamaño muestral de mínimo 15 individuos en cada grupo.

La muestra se seleccionó de forma no probabilística (por convocatoria abierta), por cuanto el objetivo central del estudio era más la inferencia sobre el comportamiento de la A1c en sujetos presumiblemente sanos que en la población general.

Los criterios de selección de los participantes fueron: no tener diagnóstico de diabetes, no estar ingiriendo ningún medicamento susceptible de modificar la glucemia, no tener enfermedad grave renal, hepática ni cáncer, no ingerir alcohol, no fumar, no estar en embarazo, no tener obesidad, es decir; tener un índice de masa corporal (IMC) menor a 30 Kg/m².

Después de evaluar 204 aspirantes a participar sólo cumplieron los criterios de selección 132.

Fueron excluidos de los análisis dos pacientes con datos incompletos, para un total de 130 pacientes, sobre los cuales se realizaron los análisis definitivos.

La distribución de pacientes en cada grupo etáreo se aprecia en la tabla 1.

Recolección de la información. A todos los pacientes se les realizó una entrevista personalizada por dos médicos entrenados, que colectaba datos sobre edad, sexo y antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (DM2), Hipertensión Arterial (HTA) o enfermedad coronaria (EC); en parientes de hasta segundo grado de consanguinidad. Se realizó también a todos los participantes un examen físico completo por los mismos dos médicos. El examen físico incluyó determinación del peso corporal en posición de pie en una báscula profesional Health-O-Meter, talla mediante un tallímetro convencional y perímetros de la cintura y la cadera con una cinta métrica. La tensión arterial se tomó en el brazo derecho con un tensiómetro aneroides convencional correctamente calibrado, con el paciente sentado y después de al menos cinco minutos de reposo.

El perímetro de la cintura se determinó a nivel del punto medio entre la cresta ilíaca anterosuperior y el último arco costal; el perímetro de la cadera se determinó a nivel del trocánter mayor del fémur. Con los anteriores datos se calcularon el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura/cadera (ICC).

Tabla 1. Pacientes por grupos etáreos

	Edad cumplida	Individuos
Grupo 1	7 a 12	34
Grupo 2	13 a 18	35
Grupo 3	19 a 26	20
Grupo 4	27 a 45	19
Grupo 5	46 a 60	22

En todos los participantes se colectó una muestra de sangre el mismo día de la entrevista y el examen físico. El paciente debía asistir con al menos 12 horas de ayuno, y sin haber realizado ejercicio intenso dos horas antes; los hábitos alimentarios debían haberse mantenido estables durante la última semana. Las muestras de sangre se tomaron por venopuntura con el sistema Vacutainer®, en tubos anticoagulados con EDTA. En las muestras colectadas se realizó determinación de: hemoglobina, hematocrito, glucemia, ácido úrico, colesterol total(CT), colesterol de LDL (cLDL), colesterol de HDL (cHDL) y A1c.

Adicionalmente se realizaron determinaciones de apoproteínas A1 y B100, microalbuminuria y fibrinógeno, cuyos análisis hacen parte de otros reportes.

El cuadro hemático completo se realizó con el equipo Alcon Cell Counter 871, que realiza simultáneamente determinación de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La glucemia de ayuno se determinó por el método enzimático colorimétrico GOD-PAP empleando reactivos de Boehringer Mannheim; el ácido úrico por el método enzimático colorimétrico empleando reactivos Sera-Pak® de Bayer.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron mediante el método enzimático-colorimétrico de la colesterol oxidasa-peroxidasa con reactivos Sera-Pak® de Bayer. El colesterol de HDL se determinó mediante precipitación selectiva de las lipoproteínas que contienen Apo B-100 con ácido fosfotúngstico-cloruro de magnesio y posterior determinación de colesterol total en el sobrenadante. Se emplearon reactivos Sera-Pak® de Bayer. El colesterol de LDL se determinó mediante la fórmula de Friedewald.

La determinación de A1c se realizó mediante el método inmunoturbidimétrico que cuantifica simultáneamente hemoglobina total en la muestra mediante el método de la cianmetahemoglobina y hemoglobina glucosilada fracción A1c mediante inhibición de la aglutinación en látex y posterior lectura de la absorbancia de la muestra a 531 nm. Se utilizaron el equipo y los cartuchos de reactivo DCA 2000 de Bayer. Las principales características de la muestra estudiada se aprecian en la tabla 2.

Consideraciones éticas. Todos los pacientes fueron informados en fecha anterior a la cita para entrevista y examen médico acerca de los potenciales riesgos de los procedimientos a los que iban a ser sometidos, así como de los beneficios esperados para la población general y los pacientes con Diabetes de la realización de éste estudio.

El día de la cita todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, donde consta la voluntad expresa de participación, que podía ser retirada en cualquier momento sin consecuencias negativas para el participante. En el caso de las personas menores de 18 años se obtuvo consentimiento informado del menor y uno de los padres, en presencia de ambos.

Análisis Estadístico. La edad se manejó en los análisis de dos maneras: como variable continua y como variable categórica al agrupar a los sujetos por grupos etáreos. Se realizó regresión lineal simple entre glucemia de ayuno y A1c para la totalidad del grupo y dentro de cada grupo etáreo; se realizó también regresión lineal simple entre edad como variable continua y A1c para la totalidad del grupo.

Las comparaciones entre medias de variables continuas para realizar la caracterización de los grupos se realizó mediante ANOVA con pue-

Tabla 2. Características de la muestra estudiada según grupo etáreo

	7 a 12	13 a 18	19 a 26	27 a 45	46 a 60	Total
% Hombres	50.00	54.28	55.00	68.42	54.00	55.00
%AFDM	11.76	31.40	40.00	5.26	27.27	23.07
Edad (2 años)	9.50 (9.29-9.71)	15.46 (14.83-16.08)	19.35 (19.12-19.58)	33.42 (32.10-34.74)	50.27 (48.16-52.39)	23.01 (20.48-25.55)
IMC (kg/m ²)	16.64 (15.98-17.29)	20.69 (19.65-21.73)	20.34 (19.44-21.23)	22.52 (21.58-23.46)	23.97 (23.00-24.93)	20.40 (19.80-20.99)
ICC	0.82 (0.79-0.86)	0.78 (0.76-0.80)	0.80 (0.77-0.82)	0.82 (0.79-0.85)	0.89 (0.86-0.92)	0.82 (0.80-0.83)
TAS (mmHg)	101.12 (98.13-104.10)	112.69 (108.99-116.38)	112.00 (107.61-116.39)	109.47 (105.08-113.87)	112.05 (105.62-118.47)	108.98 (106.99-110.96)
TAD (mmHg)	63.35 (60.20-66.51)	66.57 (62.81-70.34)	73.15 (68.97-77.33)	67.89 (64.46-71.33)	70.68 (66.93-74.43)	67.63 (65.94-69.32)
Hb (mg/dl)	12.92 (12.59-13.25)	14.03 (13.52-14.55)	15.51 (14.92-16.10)	14.40 (13.40-15.40)	14.36 (13.81-14.91)	14.08 (13.80-14.36)
Hcto (%)	41.76 (40.69-42.84)	46.11 (44.48-47.74)	47.95 (45.97-49.93)	43.00 (41.52-44.48)	45.14 (43.43-46.84)	44.64 (43.87-45.41)
Acido úrico (mg/dl)	3.12 (2.96-3.29)	3.94 (3.49-4.39)	5.42 (4.73-6.11)	4.70 (3.98-5.42)	5.29 (4.60-5.97)	4.29 (4.03-4.55)
C. Total (mg/dl)	141.38 (130.79-51.97)	140.54 (129.47-151.62)	121.50 (114.24-128.76)	180.16 (157.42-202.90)	211.95 (197.13-226.77)	155.71 (148.02-163.40)
HDLc (mg/dl)	57.09 (54.45-59.72)	52.71 (49.84-55.59)	53.50 (48.87-58.13)	51.47 (43.88-59.06)	48.64 (43.06-54.21)	53.11 (51.24-54.98)
LDLc (mg/dl)	69.05 (59.06-79.04)	71.55 (60.33-82.78)	49.52 (41.21-57.83)	109.95 (86.75-133.14)	133.68 (120.16-147.21)	83.64 (76.24-91.03)
TG (mg/dl)	80.65 (72.19-89.11)	83.17 (74.40-91.94)	92.40 (88.21-96.59)	85.08 (52.51-117.66)	147.95 (114.42-181.49)	95.17 (86.52-103.83)

AFDM=Antecedentes familiares de Diabetes tipo 2, IMC=Índice de Masa Corporal, ICC=Índice Cintura/Cadera, TAS=Tensión Arterial Sistólica, TAD=Tensión Arterial Diastólica, Hb=Hemoglobina, Hcto=Hematocrito, C. Total=Colesterol Total, HDLc=Colesterol de HDL, LDLc=Colesterol de LDL, TG=Triglicéridos. Se muestra la media de cada grupo y entre paréntesis el intervalo de confianza del 95%.

bas post-hoc para comparaciones múltiples pareadas (Prueba de Scheffé). Las comparaciones entre proporciones de variables categóricas (sexo y antecedentes familiares de Diabetes tipo 2) para realizar la caracterización de los grupos se realizó mediante prueba chi-cuadrado de Pearson. La relación entre grupo etáreo y A1c se modeló mediante un modelo univariado no lineal previa realización de contrastes polinómicos para verificar significancia de cada término.

Para encontrar las variables con influencia en el nivel de A1c se realizó regresión lineal múltiple

con adición de variables independientes por pasos (stepwise-forward).

Los promedios de A1c en cada grupo se compararon mediante ANOVA de una vía, realizando pruebas post-hoc de comparación contra un control (Prueba de Dunnett) tomando como grupo control a las personas entre 7 y 12 años.

También se compararon las medias de A1c entre grupos de edad corrigiendo para glucemia de ayuno y cualquier otra variable que resultara significativa en la regresión lineal múltiple. Éste

procedimiento se realizó mediante ANCOVA y pruebas DMS (Diferencia mínima significativa – t de Student) entre grupos etéreos.

Por último se realizó comparación de los niveles de A1c por sexos para la muestra en conjunto y por grupos etéreos (ANOVA de 2 vías).

Todas las pruebas se hicieron a dos colas y con un riesgo de error tipo I (á) de 0,05.

El software empleado para los análisis fue SPSS para Windows Versión 11.5. Para la regresión polinómica se empleó el módulo REGRESSION de JMP 5.0.1 de SAS.

Resultados

Caracterización de los grupos. Las características de los grupos se pueden observar en la tabla 2. La proporción de sexos en los grupos de edad no presentó diferencias significativas. En el grupo 4 había significativamente menos personas con antecedente familiar positivo de Diabetes tipo 2 que en los otros grupos ($p=0.03$).

La media de IMC difirió significativamente entre los cinco grupos ($p < 0.001$ para todas las comparaciones), excepto al comparar los grupos 2-3 y 3-4, que no tuvieron diferencias significativas entre sí. El ICC fue significativamente mayor en el grupo cinco que en los otros cuatro grupos, que no difirieron entre sí ($p < 0.005$ para todas las comparaciones contra el grupo 5). La tensión arterial sistólica (TAS) difirió entre los grupos 2,3,5 y los grupos 1-4; la tensión arterial diastólica únicamente mostró diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo 3 contra el 1. La hemoglobina total fue mayor en todos los grupos que en el grupo 1 ($p < 0.05$ para todas las comparaciones) y fue mayor en el grupo 3 que en los grupos 1 y 2, el mismo comportamiento presentó el hematocrito.

La glucemia de ayuno fue diferente en los grupos 4 y 5 contra el resto de grupos ($p < 0.05$ para el contraste). El ácido úrico fue mayor en los grupos 3,4 y 5 que en los grupos 1 y 2 ($p < 0.05$ para el contraste).

El colesterol total y el colesterol LDL fueron significativamente mayores en los grupos 4 y 5 que en los otros grupos ($p < 0.05$ para el contraste); no se encontraron diferencias significativas en los niveles de cHDL entre los grupos en ninguna comparación.

El promedio de TG fue mayor en el grupo 5 que en los otros 4 grupos ($p < 0.001$ para todas las comparaciones).

Comportamiento de la A1c. La A1c tuvo una media de 5.038% en el grupo 1, con un descenso gradual hasta un valor de 4.9% en el grupo de 19 a 26 años. Desde allí hubo una elevación a un valor de 5.337% en el grupo de 27 a 45 años, y a 5.459% en el grupo de 46 a 60 años.

En general el comportamiento de la A1c por grupos de edad describe una curva que llega a un mínimo en el grupo de 19-26 años, y tiene su máximo en el grupo de 46-60, tal como se aprecia en la figura 1.

El ANOVA y la prueba post-hoc de Dunnett mostraron que la diferencia de 0,298% en el nivel de A1c entre el grupo de 27 a 45 años y el de 7 a 12 años fue significativa ($p=0.001$). La diferencia en el nivel de A1c entre el grupo de 46 a 60 años y el de 7 a 12 años fue de 0,42% y también fue significativa ($p < 0.0001$).

Según el modelo de regresión lineal múltiple, las únicas variables que tuvieron influencia en el nivel de A1c fueron la edad, la glucemia de ayuno, el sexo, la TAD y el cLDL. Así, de acuerdo al modelo se espera que por cada año de edad

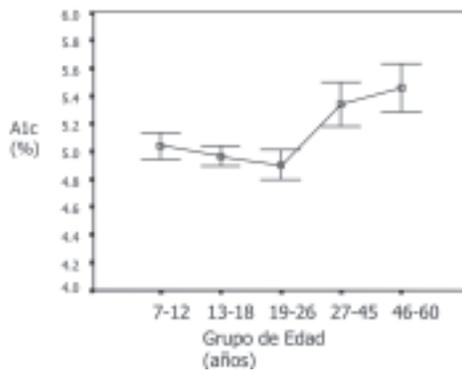


Figura 1. Comportamiento de la A1c por grupos etáreos. Las barras indican el intervalo de confianza del 95%.

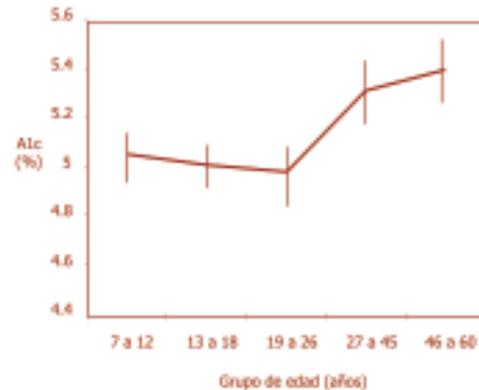


Figura 2. Comportamiento de la A1c corregida por Glucemia y TAD por grupos etáreos. TAD = Tensión Arterial Diastólica. Las barras indican el intervalo de confianza del 95%.

la A1c se incrementa en 0,0055%; por cada mg/dL adicional de glucemia, la A1c se incrementa en 0.0109%; por el hecho de ser hombre el valor será superior en 0.146%; y por cada mmHg adicional de TAD, la A1c se *reducirá* en 0.0051%. El modelo tuvo un coeficiente de determinación (r^2) de 0.474; es decir, el sexo, la edad, la glucemia de ayuno y la TAD y el cLDL son responsables en un 47,4% por el dato de A1c observado.

Cuando los valores de A1c por grupos etáreos se corrigieron por glucemia y TAD, el comportamiento fue muy similar al observado en los datos sin corregir, tal como se aprecia en la ta-

bla 4 y la figura 2. Esto resalta el efecto independiente de la edad sobre los niveles de A1c. De acuerdo a los contrastes ortogonales polinómicos el modelo que mejor se ajustaba al comportamiento de los datos de A1c es un modelo de orden 4, sin término de orden 3. El análisis de regresión polinómica mostró que el modelo que mejor se ajusta a los datos es el siguiente:

$$A1c = 4.79 + 0.025 X Gr.Edad + 0.3 X (Gr.Edad - 2.69)^2 - 0.054X (Gr.Edad - 2.69)^4$$

En la figura 3. se puede observar el comportamiento de los datos individuales Versus la predicción del modelo.

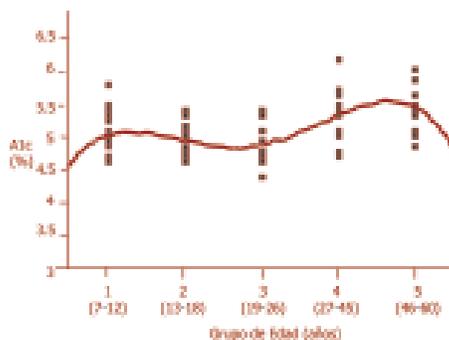


Figura 3. Valores observados de A1c según grupo etáreo Vs valores predichos por una curva de regresión polinomial. Modelo: $A1c = 4.79 + 0.025 Gr. Edad + 0.3(Gr. Edad - 2.69)^2 - 0.054(Gr. Edad - 2.69)^4$, $r^2 = 0.32$.

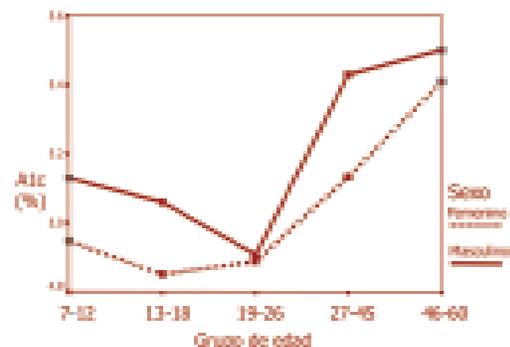


Figura 4. Comportamiento de la A1c en los diferentes grupos etáreos según sexo

Tabla 3. Promedios de A1c e intervalos de confianza del 95% en cada grupo etáreo. LIIC= límite inferior del intervalo de confianza, LS IC= límite superior del intervalo de confianza.

Grupo de edad	n=	Media de A1c	LIIC 95%	LS IC 95%
7 a 12	34	5.038	4.939	5.137
13 a 18	35	4.963	4.891	5.035
19 a 26	20	4.900	4.792	5.008
27 a 45	19	5.337	5.175	5.498
46 a 60	22	5.459	5.284	5.634
Total 130	5.112	5.051	5.173	

Tabla 4. Promedios de A1c e Intervalos de Confianza del 95% en cada grupo etáreo después de corregir para glucemia y TAD

Grupo de Edad	Media	Intervalo de confianza al 95%.		
		LIIC95%	LS IC95%	p=
7 a 12	5.037	4.940	5.134	
13 a 18	4.9969	4.902	5.092	0.555
19 a 26	4.967	4.837	5.097	0.404
27 a 45	5.2961	5.168	5.424	0.002
46 a 60	5.3811	5.255	5.508	<0.001

El modelo presenta un coeficiente de determinación (r^2) de 0.32, lo que significa que en los datos observados el 32% de la variación en la A1c depende del grupo etáreo de un individuo.

En todos los grupos de edad los hombres presentaron promedios de A1c superiores a los de las mujeres. Aunque al interior de cada grupo las diferencias no alcanzaron significancia estadística, la diferencia en la media global de A1c entre hombres y mujeres (0.18%) si la alcanzó ($p=0.003$). Un ANOVA a dos vías con sexo y grupo de edad como factores mostró que no existe interacción entre ellos, es decir; el efecto del sexo masculino sobre la A1c fue igual en todos los grupos etáreos y por tanto no depende de la edad ($p=0.582$ para la interacción).

La tabla 5 y la figura 4 muestran el comportamiento de la A1c por sexos al interior de cada grupo etáreo.

Discusión

Nuestros datos indican que existe una relación importante entre la edad y los niveles de A1c en sujetos presumiblemente sanos, con un comportamiento característico de descenso hasta un mínimo entre los 19 y 26 años para luego incrementarse y superar los valores de la niñez, alcanzando un máximo en la edad madura. Estos hallazgos deben interpretarse con precaución, toda vez que los sujetos pertenecientes a cada grupo etáreo, aunque homogéneos en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión; son diferentes. No podría por tanto afirmarse con total seguridad que la A1c «baja» y luego «vuelve a subir» en un determinado individuo.

Sin embargo consideramos que la aproximación que empleamos es la más adecuada, pues para concluir con total certeza sería necesario seguir una cohorte de sujetos sanos *al inicio* por un

Tabla 4. Promedios de A1c e Intervalos de Confianza del 95% según sexo y grupo de edad

Grupo de Edad	n=M/H	Mujeres	LIIC95%	LSIC95%	Hombres	LIIC95%	LSIC95%
7 a 12	17/17	4.947	4.813	5.082	5.129	4.995	5.264
13 a 18	16/19	4.850	4.711	4.989	5.058	4.931	5.185
19 a 26	9/11	4.889	4.704	5.074	4.909	4.742	5.076
27 a 45	6/13	5.133	4.907	5.360	5.431	5.277	5.585
46 a 60	10/12	5.410	5.235	5.585	5.500	5.340	5.660
Total	58/72	5.010	4.968	5.124	5.193	5.139	5.272

tiempo excesivamente prolongado (décadas); al final del cual probablemente las conclusiones carezcan de toda utilidad.

Es notorio como la mayoría de las variables relacionadas con el metabolismo de lípidos (perfil lipídico), carbohidratos (Glucemia de ayuno) y purinas (ácido úrico) se modificaron significativamente de acuerdo al grupo etáreo. No corregimos el efecto del cambio en esas otras variables al realizar las comparaciones porque: es posible que justamente una de las causas por las que se elevan los niveles de A1c a una edad más avanzada sean los cambios enzimáticos y metabólicos propios del proceso de envejecimiento, así que no tendría sentido retirar las variables que expresan dicho efecto, en la regresión lineal múltiple la única de éstas variables que influyó significativamente en el nivel de A1c fue el cLDL, las demás no tuvieron influencia.

De acuerdo a los resultados del ANOVA por grupos de edad, podría afirmarse que la A1c se mantiene «constante» hasta la tercera década de la vida en sujetos sanos, y que cualquier incremento derivado de la edad aparece a partir de ese momento. Esto coincide con el comportamiento de otros parámetros fisiológicos (por ej. la tasa de filtración glomerular), que sólo comienzan a modificarse sensiblemente a partir de la tercera o cuarta década de la vida.

Un resultado inesperado fue que la TAD se correlacionara negativamente con el nivel de A1c.

Una de las posibles explicaciones es que la TAD tenía un promedio atípicamente alto en el tercer grupo (73 mmHg), que fue el que tuvo el promedio de A1c más bajo. Se conoce ampliamente que la TAD se mantiene relativamente estable hasta la cuarta década de la vida, y es posible que éste resultado se haya debido a la presencia de datos atípicos influyentes en la TAD en personas de 19-26 años.

El hecho de haber encontrado que la edad y el sexo, y especialmente éste último hayan resultado predictores importantes e independientes de la A1c pone de manifiesto varias cosas. En primer lugar es posible que hacia el futuro sea necesario ajustar las metas del tratamiento de los pacientes con diabetes, buscando una A1c más baja en mujeres que en hombres (más cercana al valor en población normal de su sexo).

- Es posible que existan mecanismos fisiológicos que faciliten la glucosilación no enzimática en personas de sexo masculino, ya que estudios anteriores también han descrito niveles más altos de glucoproteínas en hombres que en mujeres (12).
- La velocidad de glucosilación de proteínas no depende sólo de la glucemia. Es importante explorar hacia el futuro que peculiaridades del sexo o la edad son las que facilitan o potencian la formación de A1c, buscando establecer mecanismos sobre los que intervenir para retrasar las complicaciones crónicas de la Diabetes.

El hecho de que el modelo lineal con edad, glucemia, sexo, TAD y cLDL sólo explicara el 47.4% de la variabilidad en la A1c, nos resalta que la glucemia de ayuno no reemplaza la información brindada por la A1c, y seguramente ese 52,6% faltante que aparentemente no tiene predictor, está determinado por las glucemias en diferentes horas del día durante los tres meses anteriores. En el Estudio de Control y Complicaciones Crónicas de la Diabetes (DCCT por su sigla en inglés), la glucemia de ayuno aislada era capaz de explicar sólo el 48% de la variación en la A1c (13), aún con 18 mediciones promediadas; y el perfil glucémico de siete momentos del día, predecía sólo el 64% del valor de la A1c; aún a pesar de que la población era relativamente homogénea en cuanto a edad.

Por tanto existen más indicios de que existen otros determinantes para la velocidad de glucosilación de las proteínas diferentes a la glucemia.

Dado que estudios anteriores reportaban niveles falsamente elevados de A1c en personas con anemia ferropénica (14), decidimos realizar una regresión simple de los niveles de hemoglobina total contra los niveles de hemoglobina glucosilada. No existió ningún tipo de relación lineal ($p=0.791$), indicando que si llegase a existir alguna influencia en los niveles de A1c por parte de la hemoglobina total; debe existir sólo en rangos patológicos de hemoglobina total, pero dentro de los rangos normales éstos dos parámetros están absolutamente incorrelacionados.

Algunos Consensos Diabetológicos, como el Consenso Canadiense de Diabetes en el Adulto Mayor (15), proponen una meta menos estricta de A1c en población mayor, sin embargo no ha existido un criterio objetivo para trazar una meta determinada. El modelo polinómico propuesto es una buena aproximación a los cambios fisiológicos

en la A1c, y puede ser empleado para ajustar las metas del tratamiento de pacientes diabéticos, una vez sea validado en una muestra mayor de pacientes que incluya pacientes con diabetes.

Los resultados de éste estudio indican que hacia el futuro sería recomendable estratificar las metas de A1c en el tratamiento de los pacientes con diabetes, según el sexo y la edad.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias al generoso apoyo de Pfizer Colombia y Laboratorios Aventis Colombia.

Posibles conflictos de interés: El Dr. Mendivil ha recibido apoyo financiero de laboratorios Pfizer y ha sido asesor externo de laboratorios Roche. El Dr. Sierra ha sido asesor externo de laboratorios Pfizer, Roche y Aventis. La Dra. Pérez ha recibido apoyo financiero de laboratorios Aventis.

Referencias

1. **Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, et al.** The clinical information value of the glycated hemoglobin assay. *N Eng J Med* 1984;310:341-46
2. **Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE et al.** Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72
3. **Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA et al.** Test of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:896-909
4. **American Diabetes Association.** Tests of glycemia: Position Statement. *Diabetes care* 2000;23(Suppl 1):S80-2
5. **American Diabetes Association.** Implications of the Diabetes Control and Complications Trial (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S24-26
6. **Bunn HF.** Nonenzymatic glycation of proteins: Relevance to diabetes. *Am J Med* 1981;70:325-30
7. **Kilpatrick ES, Dominiczak MH, Small M.** The effects of ageing on glycation and the interpretation

- of glycemic control in type 2 diabetes. QMJ 1996;89:307-12
8. **Nuttall FQ.** Effect of age on the percentage of hemoglobin A1c and the percentage of total glycohemoglobin in non-diabetic persons. J Lab Clin Med 1999;134:451-3
 9. **Kabadi UM.** Glycosilation of proteins. Lack of influence of aging. Diabetes Care 1988;11:429-32
 10. **Wiener K, Roberts NB.** Age does not influence levels of HbA1c in normal subjects. QJM 1999;92:169-73
 11. **Saaddine J, FagotCampagna A, Rolka D et al.** Distribution of HbA1c levels for children and young adults in the U.S: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2002;25:1326=1330
 12. **Simon D, Senan C, Balkau B et al.** Reproducibility of HbA1c in a healthy adult población: The Telecom Study. Diabetes care 1999;22:1361-63.
 13. **Rohlfing C, Wiedmeyer H, Little RR et al.** Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: Analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25:275-78
 14. **Tarim O, Kucuckerdogan A, Gunay U et al.** Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int 1999;41:357-62
 15. **Samos LF, Ross BA.** Diabetes Mellitus in older persons. Med Clin North 1998;82:791-803