

Título

Pathogenetic Mechanisms and Cardiovascular Risk: Differences between HbA1c and oral glucose tolerance test for the diagnosis of glucose tolerance

Cita bibliográfica

Critina Bianchi, Roberto Miccoli, Riccardo C. Bonadonna, Francesco Giorgino, Simona Frontoni, Emanuela Faloia, Giulio Marchesini, Maria A. Dolci, Franco Cavalot, Gisella M. Cavallo, Frida Leonetti, Stefano del Prato, on behalf of the GENFIEV investigators.
Diabetes Care 35:2607–2612, 2012

Autor del comentario:

M^a José Picón César. Endocrinología y Nutrición

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

e-mail: mjpiconcesar@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico precoz de la diabetes tipo 2 (DM-2) así como la identificación temprana de personas en riesgo de desarrollarla es crucial para poder enlentecer la progresión de situaciones de prediabetes así como para reducir el riesgo de incidencia de complicaciones crónicas. En este sentido, los estadios intermedios tales como intolerancia a la glucosa (IG) se diagnostican mediante una sobrecarga oral de glucosa (SOG). Sin embargo la SOG es un test incómodo y que consume recursos de forma que es necesario plantearse otras alternativas. El uso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como una alternativa a estos problemas. La ADA propone los puntos de corte de 5,7-6,4 % para definir situaciones de prediabetes y un valor $\geq 6,5$ % para el diagnóstico de diabetes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone también el punto de corte de 6,5 % para el diagnóstico de diabetes pero no define situaciones de prediabetes.

Los resultados de ambas pruebas diagnósticas han sido comparados en diferentes poblaciones, sin embargo, un hecho que ha sido menos estudiado es si ambos test diagnósticos son capaces de detectar al mismo grupo de individuos en cuanto a mecanismos patogénicos (fallo de secreción o acción insulínica) y en cuanto a perfil de riesgo cardiovascular (CV). Estudios recientes demuestran que la relación entre la función de la célula β y los niveles de HbA1c es diferente en sujetos con glucemia basal alterada (GBA) frente a los que tienen IG tras SOG. Esto lleva a pensar que los sujetos identificados como prediabetes con HbA1c son diferentes en cuanto a mecanismos patogénicos y perfil CV de aquellos prediabéticos identificados mediante SOG. En base a esto, el objetivo del presente estudio es valorar la secreción y la acción insulínica así como el perfil CV basándose en diferentes criterios diagnósticos de tolerancia anormal a la glucosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 844 pacientes tomados del estudio GENFIEV (un estudio multicéntrico, nacional, italiano, diseñado para reclutar sujetos en riesgo de desarrollar DM-2 con el objetivo de definir genotípica y fenotípicamente características que permitan el diagnóstico precoz). El reclutamiento se llevó a cabo en 9 centros a los que acudían los pacientes por su riesgo en desarrollar DM-2.

Se realizó una historia clínica y examen físico estandarizado antes de la realización de la SOG. Peso, talla, circunferencia de la cintura, BMI, tensión arterial. La SOG se realizó tras 12 horas de ayuno y se determinó glucosa, insulina, péptido C, perfil lipídico y HbA1c basales. Tras la administración de 75 g de glucosa se determinó glucosa y péptido C en los tiempos: 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

En base a los datos de la SOG se clasificaron a los individuos en: normales (TNG), GBA, IG y DM-2 según los criterios de la ADA 2003. De la misma forma se clasificaron a los sujetos de acuerdo a los criterios de la ADA 2010 en función del nivel de HbA1c en DM-2, prediabetes y normales. La sensibilidad a la insulina se determinó mediante modelo HOMA-IR (homeostasis model assesment of insulin resistance). Y el índice insulinogénico se calculó mediante la fórmula:

$$(CP_{30} - CP_0) / 18 \times (G_{30} - G_0)$$

Donde CP_0 y G_0 son la glucosa y el péptido C basal y CP_{30} y G_{30} son la glucosa y el péptido C a los 30 minutos.

La función de la célula β se estimó mediante modelo mínimo de respuesta de glucosa plasmática y péptido C a la SOG de 75 g. Este análisis permite cuantificar la tasa de secreción de insulina basal (prehepática), la sensibilidad de la célula β a la glucosa y la curva de secreción de insulina en respuesta al incremento de la glucosa. La ratio insulino-secreción/insulino-resistencia se calculó mediante la sustracción del índice insulinogénico – HOMA-IR. La presencia de síndrome metabólico se valoró según los criterios del ATP-III.

RESULTADOS

De los 844 participantes, 44 % eran varones, la edad media era de $49,5 \pm 11$ años (rango: 22-79) y el índice de masa corporal (IMC) medio era de 29 ± 5 kg/m². De acuerdo a los criterios de la ADA-2003, el 43 % de la población estudiada eran normales, el 42 % tenían prediabetes (GBA y/o IG) y el 15 % tenía DM-2 diagnosticada de novo. Cuando se utilizó el nivel de HbA1c para diagnosticar a la población del estudio, 38 % estaban en riesgo de diabetes (HbA1c 5,7 – 6,4 %) y solo el 11 % cumplía criterios de DM-2 ($\geq 6,5$ %) con una tasa de concordancia del 54 % y del 44 % respectivamente. La especificidad de la HbA1c era del 74 % para estados prediabéticos y del 95 % para diabetes. Se analizaron las curvas ROC para determinar si la clasificación realizada mediante SOG versus HbA1c era independiente del punto de corte. El AUROC resultó menor para prediabetes (0,726, 95 % IC 0,688-0,764) y mayor para diabetes (0,80, 95 % IC 0,725-0,849).

Dentro del grupo clasificados como normales con la HbA1c, había un 33 % que tenían IG y/o GBA, e incluso el 5 % tenían DM-2 según la SOG. Además, comparados con los sujetos normales, los que tenían prediabetes (IG y/o GBA) y DM-2 presentaban mayor índice HOMA-IR ($1,37 \pm 0,84$ y $1,59 \pm 0,25$ vs $1,13 \pm 0,71$, $p < 0,01$) y menor índice insulinogénico ($0,059 \pm 0,043$ y $0,007 \pm 0,095$ vs $0,082 \pm 0,159$, $p < 0,05$). Por otra parte, la secreción de insulina basal, la sensibilidad de la célula β y la tasa de secreción de insulina a diferentes niveles de glucosa (4,0, 5,5, 8,0 y 11,0 mmol/L) estaban significativamente alterados en el mismo grupo de sujetos. Es decir, que el subgrupo de pacientes que se le escapa en el diagnóstico a la HbA1c, son pacientes con alteraciones en la acción y la secreción de insulina. De los factores de riesgo CV analizados, sólo el colesterol HDL y los triglicéridos tenían un perfil desfavorable.

Con el objetivo de valorar si la SOG y la HbA1c detectaban a pacientes en los que subyacía mecanismos patogénicos diferentes (defecto de insulino-secreción versus insulino-resistencia) y/ diferentes perfiles de riesgo CV, se dividió a la población prediabética en cuatro subgrupos: los que eran concordantes en términos diagnósticos ($\text{HbA}_{1c}^+/\text{SOG}^+$) o no diagnósticos ($\text{HbA}_{1c}^-/\text{SOG}^-$) y los que eran discordantes ya sea para un test ($\text{HbA}_{1c}^-/\text{SOG}^+$) o el contrario ($\text{HbA}_{1c}^+/\text{SOG}^-$). Los sujetos $\text{HbA}_{1c}^+/\text{SOG}^+$ tenían mayor insulino-resistencia, menor insulino-secreción, así como una insulina basal mayor que los $\text{HbA}_{1c}^-/\text{SOG}^-$. (Tabla 1). Sin embargo no había diferencias significativas entre los sujetos clasificados como prediabéticos con SOG frente a los que lo eran con HbA1c (es decir, los discordantes: $\text{HbA}_{1c}^-/\text{SOG}^+$ y $\text{HbA}_{1c}^+/\text{SOG}^-$). Tampoco se encontraron diferencias entre los sujetos que cumplían criterios con sólo un test o con los dos (es decir: $\text{HbA}_{1c}^+/\text{SOG}^+$ frente a $\text{HbA}_{1c}^-/\text{SOG}^+$ y $\text{HbA}_{1c}^+/\text{SOG}^-$).

Table 1—Insulin secretion and action and CV profile in subjects meeting both HbA_{1c} and OGTT criteria ($\text{HbA}_{1c}^+/\text{OGTT}^+$) for prediabetes and individuals meeting only HbA_{1c} ($\text{HbA}_{1c}^+/\text{OGTT}^-$) or OGTT ($\text{HbA}_{1c}^-/\text{OGTT}^+$) criteria, compared with NGT subjects meeting both criteria ($\text{HbA}_{1c}^-/\text{OGTT}^-$)

	$\text{HbA}_{1c}^-/\text{OGTT}^-$ (n = 287)	$\text{HbA}_{1c}^+/\text{OGTT}^-$ (n = 128)	$\text{HbA}_{1c}^-/\text{OGTT}^+$ (n = 162)	$\text{HbA}_{1c}^+/\text{OGTT}^+$ (n = 189)	1 vs. 4 (P)
BMI (kg/m^2)	28.4 ± 5.4	28.8 ± 5.3	29.0 ± 4.9	29.6 ± 5.1	<0.02
Waist (cm)	99 ± 13	101 ± 16	100 ± 12	104 ± 13	<0.002
Blood pressure (mmHg)					
Systolic	124 ± 14	129 ± 17	133 ± 15	133 ± 16	<0.0001
Diastolic	78 ± 11	81 ± 12	83 ± 11	83 ± 12	<0.0001
Fasting plasma glucose (mmol/L)	4.74 ± 0.42	5.57 ± 0.84	5.65 ± 0.63	5.73 ± 0.59	<0.0001
Fasting plasma insulin ($\mu\text{U/mL}$)	10.6 ± 6.69	12.97 ± 8.77	12.25 ± 7.78	13.2 ± 7.26	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	5.28 ± 1.04	5.46 ± 0.96	5.44 ± 0.91	5.44 ± 1.06	NS
LDL-C (mmol/L)	3.26 ± 0.96	3.55 ± 0.93	3.44 ± 0.88	3.55 ± 1.04	<0.01
HDL-C (mmol/L)	1.45 ± 0.41	1.30 ± 0.36	1.32 ± 0.34	1.32 ± 0.41	<0.0001
Triglycerides (mmol/L)	1.32 ± 1.03	1.80 ± 1.33	1.72 ± 1.03	1.80 ± 1.20	<0.0001
HOMA-IR	1.16 ± 0.71	1.48 ± 0.98	1.40 ± 0.87	1.51 ± 0.81	<0.0001
Insulinogenic index	0.08 ± 0.17	0.05 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.05	<0.01

El mismo análisis se hizo con los sujetos diagnosticados de DM-2 concordantes versus discordantes en cuanto a los dos tests diagnósticos, siendo los primeros más insulino-resistentes y con mayor afectación en la capacidad secretora de insulina que los que cumplían un solo criterio.

Los pacientes clasificados como normales con ambos tests tenían el perfil CV más favorable, mientras que aquellos clasificados como prediabéticos mediante uno u otro test tenían mayores BMI, circunferencia de la cintura, colesterol HDL más bajo, mayor nivel de colesterol LDL, triglicéridos y tensión arterial. (tabla 1). No se observaron diferencias significativas en el perfil CV entre los sujetos prediabéticos diagnosticados mediante HbA1c y SOG a excepción de la tensión arterial sistólica.

No se encontraron diferencias en cuanto a los mecanismos patogénicos o perfil CV entre los sujetos que identificaba la SOG frente a los que se diagnosticaban con la HbA1c. Sin embargo

el análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo y BMI mostraba que tanto los individuos prediabéticos como los que eran DM-2 con el criterio de la SOG tenían mayor insulino-resistencia y mayor defecto de secreción de insulina así como presentar mayor asociación con síndrome metabólico que aquellos que se diagnosticaban con la HbA1c.

Prediabetes: HbA_{1c} vs. OGTT

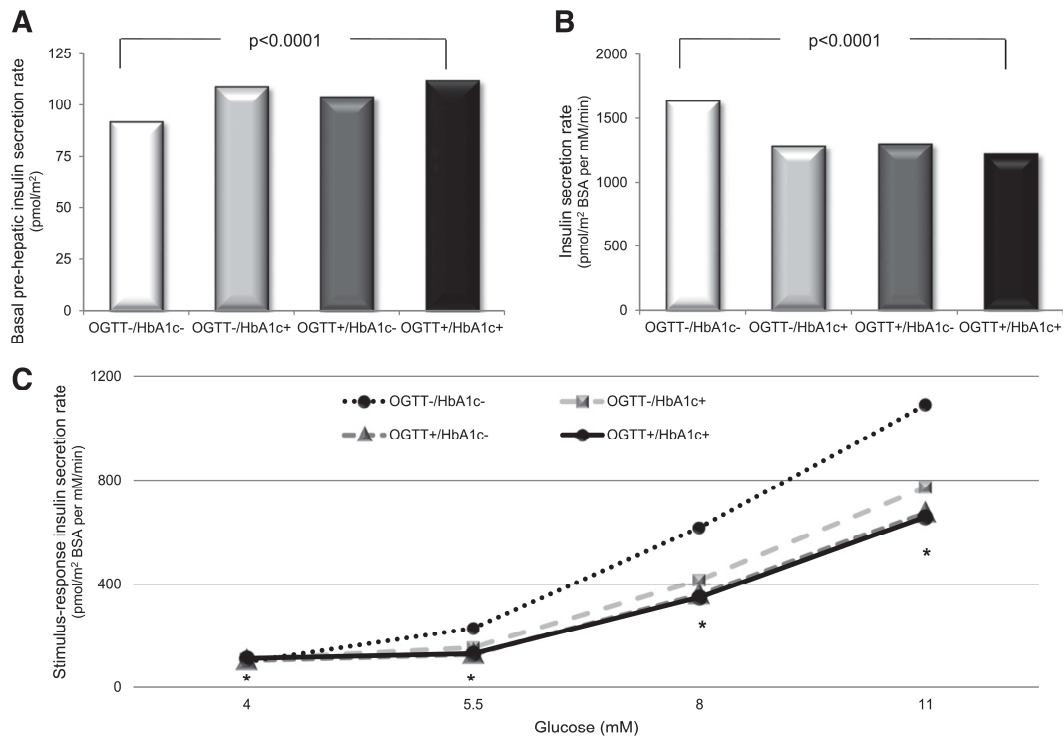


Figure 1—Insulin secretion by minimal model in NGT subjects by HbA_{1c} and OGTT criteria (HbA_{1c}⁻/OGTT⁻) compared with subjects meeting both criteria (HbA_{1c}⁺/OGTT⁺) for prediabetes and individuals meeting only HbA_{1c} (HbA_{1c}⁺/OGTT⁻) or OGTT (HbA_{1c}⁻/OGTT⁺) criteria. All measures are age-adjusted. A: Basal, prehepatic insulin secretion. B: β -Cell glucose sensitivity of derivative control (cognate of first-phase insulin secretion). C: Insulin secretion rate at 4.0, 5.5, 8.0, and 11.0 mmol/L glucose, by the stimulus-response curve, which defines glucose sensitivity of proportional control, cognate of second-phase insulin secretion. *P < 0.001 OGTT⁺/HbA_{1c}⁺ vs. OGTT⁻/HbA_{1c}⁻.

CONCLUSIONES

En una población de riesgo en Italia, la presencia de criterios de prediabetes o DM-2 tanto con la SOG y como con la HbA1c identifica a personas con mayor insulino-resistencia así como peor capacidad secretora de insulina frente a sujetos normales. Finalmente no hay diferencia en la acción o secreción de insulina en función del test diagnóstico utilizado aunque el análisis de regresión múltiple nos dice que los sujetos diagnosticados mediante SOG tiene un trastorno más severo de insulino-resistencia y secreción de insulina.

Aunque la HbA1c puede resultar atractiva en el screening de la DM-2, los datos de la literatura arrojan que en muchas ocasiones queda infra-diagnosticada. Esto indica que la HbA1c es un método muy específico pero poco sensible para el diagnóstico de DM-2 o prediabetes. Por otra

parte, el análisis de las curvas ROC confirma que la categorización de los sujetos es independiente del punto de corte. La baja concordancia puede deberse, entonces, a la variabilidad de la propia HbA1c y de los resultados de la SOG. La GBA se asocia con resistencia hepática a la glucosa, mientras que la IG se caracteriza por una insulinoresistencia a nivel muscular. La alteración de la célula β es frecuente en ambas circunstancias pero es fundamentalmente debido a la pérdida de la primera fase de secreción de insulina en la GBA y a la segunda fase en la IG. Por otra parte, la HbA1c refleja una exposición más o menos prolongada a la hiperglucemia pre y postprandial y por tanto resulta de una combinación de ambas alteraciones. A pesar de esto, no se detectan en este estudio ninguna diferencia en cuanto a la acción o secreción de la insulina u otros parámetros metabólicos entre los individuos que cumplían criterios de prediabetes con SOG frente a los que lo hacían con HbA1c.

Con respecto a la patogénesis, estos resultados difieren con los de otros estudios. En el Insulin Resistance Atherosclerosis Study así como otro estudio realizado sobre población Mexicana, la HbA1c tenía pobre correlación con la resistencia y la secreción de la insulina frente la SOG. En un intento de reconciliación de todos los datos así como teniendo en cuenta la importancia del factor étnico en cuanto a la determinación de HbA1c, en este estudio encontramos que los individuos diagnosticados con SOG tenían peores parámetros de acción insulínica (odds ratio 8,02 vs 3,95) e insulino secreción (14,24 vs 8,56) comparado con la HbA1c.

El efecto resultante del uso de diferentes métodos para medir la insulino-secreción y acción en los estudios también debe ser tenido en cuenta. En nuestro estudio, el péptido C sólo se midió durante la SOG permitiendo la valoración de la función de la célula β pero limitando la valoración de la acción insulínica sólo al modelo HOMA. Hubiera sido ideal valorar la acción de la insulina mediante el gold standard, como el clamp euglucémico.

Datos recientes muestran que el riesgo CV en sujetos no diabéticos supone una asociación no sólo con la glucosa basal y post-sobrecarga sino también con la HbA1c. Los sujetos de nuestro estudio que cumplían criterio de prediabetes con ambos test tenían peor perfil CV que los normales. No se encontraron diferencias entre los que se diagnosticaban de prediabetes con uno u otro test a excepción de la tensión arterial sistólica. Los sujetos con DM, independientemente del criterio diagnóstico utilizado tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico, destacando ligeramente aquellos diagnosticados con SOG. (odds ratio 4,31 vs 3,36). Por el contrario en un estudio sobre población danesa encuentran que la HbA1c es mejor (aunque sin significación estadística) para discriminar individuos de alto versus bajo

riesgo de cardiopatía isquémica. Una vez más, la población estudiada puede explicar las diferencias, ya que en este estudio se eligió a una población para prevención primaria CV.

Otras discrepancias encontradas en la literatura por ejemplo en el estudio Telde en individuos con datos discordantes de HbA1c y SOG, aquellos que eran HbA1c⁺ tenían mayor BMI, mayor circunferencia de la cintura y menor colesterol HDL que los SOG⁺. Por el contrario, la cohorte de Rancho Bernardo que era SOG⁺ tenían un perfil CV más desfavorable que los HbA1c⁺. En el único estudio prospectivo publicado, el nivel de HbA1c entre 5,7 y 6,4 % no era predictivo de enfermedad CV.

El presente estudio tiene importantes limitaciones. En primer lugar, los test fueron realizados sólo una vez, en segundo lugar no se tuvieron en cuenta factores que podrían afectar a la HbA1c como anemia o hemoglobinopatías y por último la cohorte estudiada no es representativa de la población general ya que se reclutaron en función de su riesgo para padecer DM-2.

En conclusión, 1) la HbA1c identifica una proporción menor de individuos con prediabetes y aún menor con DM-2 que la SOG; 2) sin embargo no hay diferencias en insulino-resistencia, insulino-secreción y perfil CV de los sujetos detectados con uno u otro test. 3) Los pacientes que cumplen los criterios de ambos test tienen un perfil de riesgo mucho peor.

Comentario propio

La HbA1c es, evidentemente, un parámetro muy atractivo para simplificar el proceso diagnóstico de diabetes y estados prediabéticos por su comodidad y especialmente tras su estandarización. Sin embargo, desde el año 2010 en que se propone este uso de la HbA1c por parte de la ADA y posteriormente de la OMS, contra todo pronóstico no hemos asistido a una sustitución de la HbA1c por la SOG en el diagnóstico de trastornos del metabolismo hidrocarbonado.

Esto es debido fundamentalmente por la percepción de los profesionales de que esta estrategia diagnóstica deja a individuos de riesgo sin diagnosticar y no es admisible sacrificar en un test de screening la capacidad de detectar a la población de riesgo frente a la comodidad de su realización. Muchos son los datos de la literatura que apoyan esta discordancia entre ambos test diagnósticos. Siempre los resultados son similares, es decir, la HbA1c infra-diagnostica a los paciente y por tanto no podemos confiar en ella para este fin.

No obstante, tampoco podemos obviar los resultados de este y otros estudios similares en el sentido de que vemos que la HbA1c detecta población de riesgo, personas con déficits tanto en la secreción como en la acción de la insulina y por tanto pienso que debe ser tomada en cuenta en determinadas circunstancias en las que la SOG sea difícil o literalmente imposible.

Incluso podría ser planteable una combinación de criterios tales como glucemia basal + HbA1c para intentar soslayar el déficit de la HbA1c sola y mantener la ventaja de una determinación basal. Serían necesario estudios en este sentido.