



Hemoglobina glicosilada en pacientes no diabéticos y su relación con la enfermedad arterial coronaria.

Glycosilated haemoglobin in non-diabetic patients and the relation with coronary artery disease.

Dr. Elders Jiménez Iglesias¹, Dr. Juan Adolfo Prohías Martínez², Dr. Ricardo Amador García Hernández³, Dr. Javier Almeida Gómez².

¹ Hospital Clínico - Quirúrgico Dr. Joaquín Albarrán. La Habana. Cuba.

² Hospital Clínico - Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

³ Hospital General Docente Enrique Cabrera. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: La hemoglobina glicosilada se correlaciona con complicaciones micro y macrovasculares en pacientes diabéticos siendo empleada además como predictor en la detección de enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, en pacientes no diabéticos no ha sido extensamente estudiado su valor.

Objetivo: Evaluar la contribución de los niveles de Hemoglobina glicosilada en la aparición de enfermedad arterial coronaria y su severidad.

Método: Se realizó un estudio observacional longitudinal en pacientes no diabéticos sometidos a coronariografía en el Hospital Hermanos Ameijeiras en el período de septiembre de 2011 a 2012 a los cuales se les realizó hemoglobina glicosilada.

Resultados: Predominaron los pacientes de 60 años, de color de piel blanca (68 %) y de sexo masculino ($p=0,00$). La hipertensión arterial (65 %) y el hábito de fumar (41%) fueron los factores de riesgo más frecuentes siendo estadísticamente significativos ($p=0,00$ y $p=0,05$ respectivamente). Los pacientes con enfermedad arterial coronaria multivasos presentaron niveles medios de hemoglobina glicosilada mayores ($p=0,05$). Se obtuvo un área bajo la curva de 0,78 ($p=0,00$ IC 95 % 0,69-0,88) y un valor de corte de hemoglobina glicosilada de 4,35 lo cual ofrece un sensibilidad de 72 % y un especificidad de 82 % en la predicción de enfermedad arterial coronaria.

Conclusión: HbA1C es útil en la predicción de enfermedad arterial coronaria y su severidad.

Palabras claves: Hemoglobina glicosilada, Enfermedad arterial coronaria, Factores de riesgo, pacientes no diabéticos.

ABSTRACT

Introduction: Glycosylated hemoglobin correlates with micro- and macrovascular complications in patients in patients with diabetes. It is also associated as a predictor in the detection of coronary artery disease. However in non-diabetes patients its role has not been extensively evaluated.

Objective: To evaluate the relation of glycosylated hemoglobin in the appearance of coronary artery disease and his severity.

Method: An observational longitudinal study was conducted in non-diabetes patients that were undergoing coronary angiography in Hermanos Ameijeiras Hospital from September 2011 to 2012. Previous procedure glycosylated hemoglobin was measured.

Results: 60 years, masculine gender (80%) and white skinned (68 %) were predominant ($p=0,00$). High blood pressure (65 %) and smoking habit (41 %) were the most frequent risk factors ($p=0,00$ y $p=0,05$ respectively). Patients with multi vessel coronary disease had higher level of glycosylated hemoglobin ($p=0,005$). We obtained an area under the ROC curve of 0,78 and a cut point of 4,35 with a sensibility of 72 % and a specificity of 82 % in the prediction of coronary artery disease

Conclusion: HbA1c is useful in prediction of coronary artery disease and its severity.

Keyword: Glycosylated hemoglobin, Coronary artery disease, Risk factors, Non-diabetes patients.

Correspondencia: Dr. Elders Jiménez Iglesias. Hospital Clínico - Quirúrgico Dr. Joaquín Albarrán. La Habana. Cuba, Teléfono: 7855-5590
email: elders@infomed.sld.cu





Introducción

La En la última década, las enfermedades cardiovasculares (ECV), se han convertido en la principal causa de mortalidad en el mundo entero, siendo causante de casi la mitad de las muertes en países desarrollados y aproximadamente el 25 % en los países en vías de desarrollo. Se prevé que estas cifras se incrementen en los próximos años.¹ Dentro de las ECV la cardiopatía isquémica (CI) está aumentando considerablemente, siendo responsables de más de un tercio de dichas muertes, hecho que se duplica en pacientes que sufren de diabetes mellitus (DM)².

La DM, afecta aproximadamente a 180 millones de personas en el mundo y se espera que dicha cifra se duplique para el 2030², conociéndose además que las enfermedades vasculares periféricas y la aterosclerosis coronaria son significativamente más frecuentes en pacientes diabéticos en relación a los no diabéticos. Recientemente junto a los marcadores tradicionales de riesgo cardiovascular se ha incluido la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la cual ha sido empleada tanto como herramienta diagnóstica y pronóstica en el manejo de poblaciones con riesgo de DM³. En la actualidad se ha planteado la asociación entre la HbA1c, la enfermedad arterial coronaria (EAC) y su severidad tanto en pacientes diabéticos^{4, 5} como en no diabéticos⁶. Este último grupo ha cobrado especial importancia, lo cual motivó la realización del presente trabajo.

OBJETIVOS

General

- Evaluar la contribución de los niveles de Hemoglobina glicosilada en la aparición de enfermedad arterial coronaria y su severidad.

Específicos

- Caracterizar los pacientes a estudiar según variables sociodemográficas y clínicas.
- Evaluar la asociación entre los niveles de Hemoglobina glicosilada y los factores de riesgo predominantes.

- Evaluar la asociación de la Hemoglobina glicosilada y la severidad de enfermedad arterial coronaria.
- Establecer puntos de corte en las cifras de Hemoglobina glicosilada para predecir enfermedad arterial coronaria.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional longitudinal en pacientes no diabéticos que fueron sometidos a intervencionismo coronario percutáneo en el servicio de Cardiología Intervencionista del Hospital Hermanos Ameijeiras durante el período comprendido entre septiembre de 2011 a septiembre de 2012 con el objetivo de evaluar el comportamiento de la HbA1c en relación a la presencia o no de EAC y su severidad. Se estudiaron 100 pacientes los cuales fueron aleatorizados en dos grupos acorde a la presencia de EAC o no. Previo al procedimiento a todos los pacientes se les realizó toma de muestra de sangre venosa para cuantificar los niveles de HbA1c. Se hizo necesario revisar la base de datos del servicio de Cardiología Intervencionista y las historias clínicas individuales de los pacientes, donde fueron obtenidas las variables de interés.

Para el procesamiento estadístico y análisis de la información, se confeccionó una base de datos que fue procesada a través del paquete estadístico SPSS versión 20. Se emplearon métodos estadísticos descriptivos utilizando la media y la desviación estándar de acuerdo a la clasificación de las variables. Para evaluar asociación entre variables cualitativas se empleó el estadígrafo de Chi cuadrado de Pearson y en el caso de frecuencia esperada inferior a 5 se utilizó la prueba de probabilidades exactas de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de comparación de medias en muestras independientes con varianzas desconocidas (t-student). En el análisis de la correlación entre variables cuantitativas fue utilizado el Coeficiente de correlación de Pearson. Se elaboró una curva ROC para evaluar la asociación de las cifras de HbA1c en relación a la EAC, estableciendo con los valores calculados de sensibilidad y especificidad puntos de corte.



RESULTADOS

En relación a la tabla 1 podemos observar que en el grupo que presentó EAC predominaron los pacientes de 60 años, de color de piel blanca (68 %) y de sexo masculino (80 %) lo cual resultó ser significativo ($p=0,00$).

Tabla 1. Distribución de grupos según variables demográficas. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2011-2012.

Variables		Enfermedad Arterial Coronaria				Significación $p < 0,05$
		Sí		No		
		Cant	%	Cant	%	
Sexo	Femenino	10	20	28	56	$p = 0,00^*$
	Masculino	40	80	22	44	
Color de piel	Blanca	34	68	36	72	$p = 0,66$
	No Blanca	16	32	14	28	
Edad (media \pm DE)		60,4 \pm 11,36		58,80 \pm 11,07		$p = 0,47$

Fuente: Hoja de recolección de datos*Asociación significativa.

En ambos grupos de estudio predominaron los pacientes que presentaron HTA (65 %) y hábito de fumar (41 %) lo cual resultó estadísticamente significativo ($p=0,00$ y $p= 0,05$ respectivamente). Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de grupos según factores de riesgo. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2011-2012.

Factores de riesgo	Enfermedad Arterial Coronaria				Total	%	Significación $p < 0,05$
	Sí		No				
	Cant	%	Cant	%			
Hábito de Fumar	29	58	12	24	41	41	0,00*
HTA	27	74	28	56	65	65	0,05*
DM	6	12	5	10	11	11	0,74
Obesidad	6	12	1	2	7	7	0,11
Dislipidemia	12	24	13	26	25	25	1,00
Total	50	100	50	100	100	100	

Fuente: Hoja de recolección de datos *Asociación significativa

Como se observa en la tabla 3 existe un aumento de los niveles medios de Hemoglobina glicosilada en el grupo de pacientes con EAC. Lo cual fue estadísticamente significativo para el hábito de fumar y la HTA ($p=0,01$ y $p=0,02$ respectivamente)

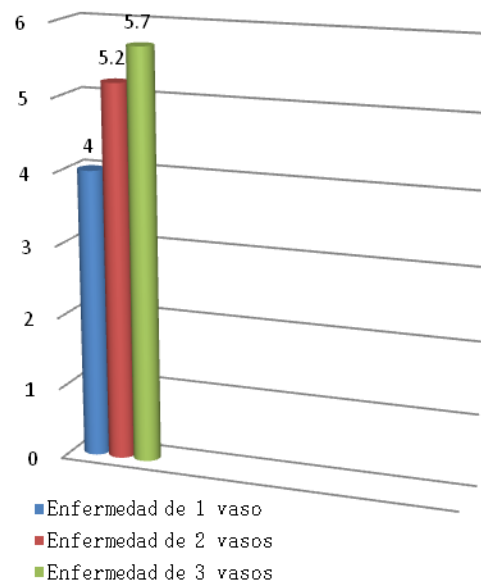
En el gráfico 1 se muestra que en los pacientes que presentaron enfermedad arterial coronaria de 3 vasos, los niveles de hemoglobina glicosilada resultaron ser superiores, siendo estadísticamente significativo ($p=0,05$)

Tabla 3. Distribución de los niveles medios de HbA1c en relación a los factores de riesgos predominantes en grupos de estudio. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2011-2012.

Factores de riesgo	Enfermedad Arterial Coronaria		Significación $p < 0,05$
	Sí	No	
Hábito de fumar	5,41 \pm 1,62	4,45 \pm 2,39	0,01*
HTA	5,25 \pm 1,63	4,49 \pm 2,55	0,00*
Dislipidemia	5,71 \pm 1,84	5,41 \pm 3,41	0,11
Total	50	50	

Fuente: Hoja de recolección de datos *Asociación significativa

Gráfico 1. Niveles de HbA1c en relación al número de vasos afectados en pacientes con EAC. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2011-2012.



Fuente: Hoja de recolección de datos $p=0,005$

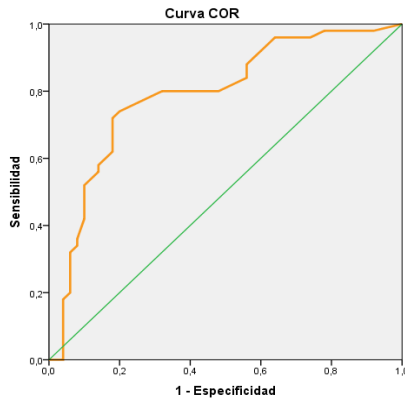
El área bajo la curva ROC fue el indicador empleado para evaluar la capacidad de las cifras de HbA1c en la predicción de EAC multivasos, obteniendo un área bajo la curva de 0,78 para un significación de $p=0,00$. Gráfico 2

En la tabla 4 se observa el punto de corte en las cifras de HbA1c donde un valor de 4,35 ofrece un



sensibilidad de 72% y una especificidad de 82 % en relación a la aparición de EAC y su severidad.

Gráfico 2. Curva ROC según contraste entre las cifras de HbA1c con la presencia de EAC. Hermanos Ameijeiras. 2011-2012.



Area bajo la curva	Significación	IC 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
0,78	0,00	0,69	0,88

Tabla 4. Puntos de corte de la HbA1 para predecir EAC multi-vasos. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2011-2012.

Puntos de corte	Sensibilidad	Especificidad
4,05	0,8	0,68
4,15	0,76	0,76
4,25	0,74	0,8
4,35	0,72	0,82
4,45	0,68	0,82
4,55	0,62	0,82
4,65	0,58	0,86
4,75	0,56	0,86

DISCUSIÓN

Como pudimos observar en nuestro estudio existió predominio de los pacientes de sexo masculino, sexagenarios y de color de piel blanca. Este resultado era el esperado por los autores teniendo en cuenta que la aparición de EAC es más frecuente a edades avanzadas donde generalmente se asocian mayores comorbilidades, respecto al color de la

piel, la mayoría de las investigaciones nacionales muestran un predominio del color blanco, posiblemente relacionado con la distribución demográfica y étnica de la población cubana⁷ Nuestro resultado concuerda con el reportado por *Mozaffarian et al*⁸. No obstante se plantea que la prevalencia de CI es mayor en las personas de color de piel no blanca con una prevalencia del 7,1 % en hombres en comparación con el color de piel blanca 6,9 %.² En ambos grupos de estudio predominaron los pacientes con hábito de fumar e HTA lo cual resultó ser estadísticamente significativo. Es conocido que la HTA constituye uno de los problemas sanitarios más importantes de la medicina contemporánea, siendo probablemente el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la cardiopatía coronaria además de que duplica el riesgo existente en una población normal de las arterias que soportan hipertensión, velocidad de síntesis o de incorporación de colesterol^{7,9}. Por otra parte el consumo de tabaco es la causa de muerte más fácilmente evitable del mundo, siendo dos veces mayor el riesgo de eventos coronarios en la población de fumadores respecto a los no fumadores^{9, 10}. Los niveles de HbA1c resultaron ser superiores en pacientes con EAC que presentaron HTA y hábito de fumar lo cual resultó ser estadísticamente significativo. Nuestro resultado coincide con lo reportado por *Won Hong et al*¹¹ donde fue observado en pacientes fumadores, niveles de HbA1c superiores respecto a pacientes no fumadores. Otro autor¹² plantea que en la población no diabética de los Estados Unidos, los fumadores tienen hasta en un 7 % incremento en los niveles de HbA1c respecto a la población no fumadora. Este detalle, resulta interesante debido a que se han postulado varias hipótesis que tratan de explicar la relación entre el hábito de fumar y el incremento de HbA1c incluyendo el estrés oxidativo, el aumento en la glicación proteica y la concentración elevada de la 2,3 eritrocito- difosfoglicerasa inducido por la nicotina.^{13,14} Por otra parte se conoce que los niveles elevados de la HbA1c pueden asociarse con incremento de la tensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, haciendo alusión a que un control adecuado de la misma propicia una protección cardiovascular a largo plazo.¹⁵ Pudimos constatar que los pacientes con EAC presentaban niveles más elevados de HbA1c lo cual resultó ser estadísticamente significativo. Nuestro resultado fue similar al encontrado por *Ayhan et al*¹⁶ donde en 211



pacientes menores de 40 años se observó que los niveles de HbA1c se encontraban elevados en relación a la aparición y severidad de la EAC subyacente, sugiriendo este autor que la HbA1c podría jugar un importante rol en la predicción de EAC en pacientes no diabéticos¹⁷. Otro autor¹⁸ plantea que la elevación de valores medios de HbA1c pese a estar en rangos de normalidad se asocian significativamente a riesgo de EAC, por otra parte otro autor¹⁹ en un cohorte de 2519 pacientes con angina estable no encontró relación entre los niveles de HbA1c y el pronóstico a largo plazo. Obtuvimos un área bajo la curva ROC de 0,78 y un punto de corte de 4,35 para una sensibilidad de 72 % y una especificidad de 82 % no encontramos en la literatura resultados similares para establecer comparación.

Consideraciones finales

La HbA1C resultó ser útil en la predicción de enfermedad arterial coronaria y su severidad.

Referencias bibliográficas.

1. Gaziano TA, Gaziano JM. Repercusión global de las enfermedades cardiovasculares. En: Braunwald E, Bonow OP, Mann LD, Zipes PD, Libby P, editores. Tratado de Cardiología. 9 ed. España: Elsevier; 2012. p.1-20.
2. Yancy CW. Cardiopatías en las poblaciones minoritarias. En: Braunwald E, Bonow OP, Mann LD, Zipes PD, Libby P, editores. Tratado de Cardiología. 9 ed. España: Elsevier; 2012. p. 21-9.
3. Peng G, Lin M, Zhang K, Chen J, Wang Y, Yang Y et al. Hemoglobin A1c can identify more cardiovascular and metabolic risk profile in OGTT-negative chinese population. *Int J Med Sci.* 2013;10:1028-34.
4. Vujosevic S, Radojevic N, Belada N. Influence of admission glucose profile and hemoglobin A1c on complications of acute myocardial infarction in diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1252-7.
5. Lee EJ, Kim YJ, Kim TN, Kim TI, Lee WK, Kim MK et al. A1c variability can predict coronary artery disease in patients with type 2 diabetes with mean A1c levels greater than 7. *Endocrinol metab.* 2013;28:125-32.
6. Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, Talesh SA, Davoodi G. Hemoglobin A1c in non-diabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102:225-32.
7. Noa Ortega FH, Castillo Herrera J, Heredero Bauty L, Castro García A, Bacallao Gallestey J, Rojas Ramos M et al. Factores genéticos y ambientales en pacientes con hipertensión arterial esencial en una población urbana de Cuba. 2001;65:426-34.
8. Mozaffarian D, Benjamin JE, Go SA, Arnett KD, Blaha JM, Cushman et al. Heart disease and Stroke Statistic 2015 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:29-322.
9. Rivero Truit F, Castro Gutiérrez N, Galindo Portuondo E, Rodríguez Sed J. Cardiopatía isquémica y sus factores de riesgo *Archivo Médico de Camagüey.* 2005;9:83-96
10. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation.* 2005;112:489-97.

11. Won Hong J, Ryong Ku C, Hyun Noh J, Soo ko K, Doo Rhee B, Jun Kim D. Association between Self-reported smoking and Hemoglobin A1c in a Korean Population without Diabetes: The 2011-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Plos One.* 2015;10:e0126746.
12. Clair C, Bitton A, Meigs JB, Rigotti NA. Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin A1c in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes Care.* 2011;34:2250-5.
13. Soulimane S, Simon D, Herman WH, Lange C, Lee CM, Colagiuri S et al. HbA1c fasting and 2h plasma glucose in current, ex-and never smokers: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2014;57:30-9.
14. Vlassopoulos A, Lean ME, Combet E. Influence of smoking and diet on glycated haemoglobin and pre-diabetes categorization: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health.* 2013;13:1013.
15. De Oliveira S, da Cunha Nascimento D, Tibana RA, de Oliveira SL, de Sousa Neto IV, Falleiros RK et al. Elevated glycated hemoglobin levels impair blood pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:4.
16. Ayhan SS, Tosun M, Ozturk S, Alcelik A, Ozlu MF, Erdem A et al. Glycated hemoglobin is correlated with severity of coronary artery disease independently of traditional risk factors in young patients. *Endokrynol Pol.* 2012;63:367-71.
17. Verdoia M, Schaffer A, Cassetti E, Barbieri L, Di Ruocco MV, Perrone-Filardi P et al. Glycosylated hemoglobin and coronary artery disease in patients without Diabetes Mellitus. *Am J Prev Med.* 2014;47:9-16
18. Ashraf H, Ali MB, Amirzadegan A, Ashraf ST, Davoodi G. Hemoglobin A1c in non-diabetic patients: An independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Diabet Res Clin Pract.* 2013;102:225-32.
19. Wilberg Rebnord E, Ringdal Pedersen E, Strand E, Tveitvag Svingen GF, Meyer K, Schartum-Hansen H et al. Glycated hemoglobin and long-term prognosis in patients with suspected stable angina pectoris without diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2015; 240:115-20.

Recibido: 09-06-2015

Aceptado: 20-02-2016

