

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL
TÍTULO DE
MÉDICO INTERNISTA

“Correlación entre Hemoglobina Glucosilada, Glicemias capilares, y Grado de Compromiso Renal en Diabéticos Tipo 2 que acuden a la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna del HEE Quito hasta Noviembre 2012”

NOMBRE

DR. PAUL ANDRÉS ABARCA ESPINOSA

DIRECTOR: DR ALBERTO CASTILLO

CIUDAD: QUITO, AÑO 2013

ÍNDICE

Resumen.....	ii
Introducción.....	1
Contexto científico	
3.1. ASOCIACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y DAÑO RENAL CRONICO...	3
3.2. ALBÚMINA GLICOSILADA Y ENFERMEDAD RENAL.....	4
3.3. DIABETES Y NEFROPATÍA DIABÉTICA.....	5
3.3.1. Progresión patológica de la enfermedad.....	6
3.3.1.1. <i>Hiperfiltración glomerular</i>	6
3.3.1.2. <i>Lesión glomerular sin manifestación clínica</i>	7
3.3.1.3. <i>Nefropatía incipiente diabética</i>	7
3.3.1.4. <i>Nefropatía instaurada</i>	7
3.3.1.5. <i>Microalbuminuria</i>	7
3.2. Complicaciones.....	8
3.4. HEMOGLOBINA GLICOSILADA.....	9
3.5. HEMOGLOBINA A1C Y ENFERMEDAD RENAL.....	10
3.6. ALBÚMINA GLICOSILADA.....	10
3.7. HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y ALBÚMINA GLICOSILADA COMO FACTORES PREDICTORES.....	12
3.7.1. Diabéticos en Diálisis.....	12
3.8. FRUCTOSAMINA. UNA ALTERNATIVA PARA CONTROL.....	13
3.9. METODOS PARA VALORACION DE LA FUNCION RENAL.....	13
3.10. VALIDACIÓN DE MARCADORES PARA CONTROL GLICEMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL QUE REQUIEREN MONITOREO DE GLICEMIAS.....	15
3.11. HEMOGLOBINA GLICOSILADA E INCIDENCIA DE DAÑO RENAL EN DIABETICOS:.....	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	
Conclusiones.....	30
	36
Recomendaciones.....	37
Bibliografía.....	38

CAPITULO I

RESUMEN

En este estudio se busca hallar la correlación entre niveles de glicemias capilares y el grado de compromiso renal, desde su detección hasta etapas avanzadas de evolución, así como su relación con valores de hemoglobina Glucosilada, un marcador de control de enfermedad comúnmente utilizado, el cual puede verse afectado por varios artefactos, entre ellos las consecuencias del daño renal crónico. Este se realizó en pacientes diabéticos que acuden a la Consulta Externa del Hospital Eugenio Espejo con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de acuerdo con criterios de la ADA (American Diabetes Association), con un año o más de diagnóstico de la enfermedad y cualquier grado de compromiso renal.

Los datos fueron recolectados en hojas diseñadas por el autor para almacenamiento y posterior manejo de información donde constarán valores de glicemias, promedio de los mismos, clearance de creatinina y hemoglobina Glucosilada al inicio y al momento de la última valoración.

Se realizó un estudio retrospectivo donde se analizaron los valores de glicemia, hemoglobina glicosilada y función renal durante un período de 8 años de seguimiento. La muestra fue tomada de la población de pacientes que hayan cumplido los criterios señalados que acuden a control subsecuente en la Consulta Externa del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la ciudad de Quito.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que tengan Diabetes Tipo 1, postransplante renal, DM2 menor a 1 año de evolución.

Se tomarán en cuenta los valores de glicemia capilar medidos por método amperométrico, el cual indica el flujo electrónico entre el electrodo de medición y el de comparación, proporcionando

resultados en aproximadamente 40 segundos (glucómetros); Creatinina sérica y la aplicación de la fórmula de Cockcroft-Gault modificada para pacientes diabéticos para la evaluación del estado de la función renal al momento de su diagnóstico y al de su última valoración. Además se registrarán los niveles de hemoglobina glicosilada y hemoglobina al inicio y al final

Se busca comprobar la hipótesis en que la Hemoglobina A1c no puede utilizarse como un medidor de control de enfermedad en diabéticos tipo 2 con compromiso renal de más de dos años de evolución de su enfermedad.

Para el análisis de los datos, en su parte descriptiva, se realizó lo siguiente:

Recolección de datos como valores de glicemias (mg/dl) con su correspondiente hemoglobina glicosilada (%), valores de clearance de creatinina (mg/kg/min) según la fórmula señalada y valores de hemoglobina (mg/dl), además de los valores necesarios para el cálculo del clearance de creatinina como el peso (kg) y la edad (años). El análisis de los datos se realizó en el sistema informático SPSS 20.0

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), es un método globalmente aceptado para el control y monitoreo de los niveles de glicemia en sangre en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2².

Muchos métodos de medición de este tipo de hemoglobina han sido desarrollados, sin embargo la mayoría son muy poco específicos.

La fructosamina y la albumina glicosilada han sido métodos utilizados en los últimos años con habilidades prometedoras en el monitoreo de pacientes con afectación renal en quienes se promueve el desuso cada vez mayor de la hemoglobina glicosilada para su monitoreo de tratamiento³.

La HbA1c es variable en pacientes con daño renal crónico sin diagnóstico previo de DM 2. Su valoración precoz se utiliza para evitar progresión de daño a este nivel, es de suma importancia y su utilidad se ha incrementado en sus últimos años como un método de screening de evolución de la enfermedad⁴.

En estadios de daño renal avanzado la HbA1c, debido al estado urémico, promueve, variaciones de su estructura molecular por lo que su utilidad disminuye, así como el metabolismo de hierro y ácido fólico que promueven estados anémicos que afectan su utilidad⁵.

La nefropatía diabética puede resultar al cabo de 15 años de diabetes, esta complicación afecta severamente a los diabéticos con mal control crónico de la glicemia, llevando a la insuficiencia renal al 15% de los diabéticos tipo 1 y al 11% de los tipo 2⁶. Como consecuencia de esto, entre el 25% y el 44% de todas las insuficiencias renales terminales ocurren a consecuencia de nefropatía diabética⁷.

Aunque estas cifras son ampliamente conocidas en la comunidad médica, en los últimos años se ha enfatizado muy poco el hecho que la nefropatía diabética comienza muchos años antes de la aparición de la insuficiencia renal, y que el buen control de la glicemia puede prevenirla⁸.

Cada vez que la glicemia se eleva, parte de la glucosa se combina con los grupos -NH₂ que están presentes en toda proteína⁹. Se produce rápidamente un compuesto de proteína y glucosa llamado "producto Amadori"¹⁰. Aunque éste es reversible y puede "des-glicosilarse", en este proceso se produce un ketoaldehído altamente oxidante (3-deoxiglucosona), el cual al combinarse repetidas veces con productos Amadori sobrantes, lleva a la génesis irreversible de los que se han llamado "productos de glicosilación avanzada " (AGE).¹¹

Lo importante de esto es que, tanto la producción de AGE, como la combinación de múltiples AGEs pueden llevar a la formación de enlaces anormales entre varias moléculas proteicas, fenómeno que puede seguir ocurriendo por algún tiempo aún después que la concentración de glucosa se ha normalizado¹². Este fenómeno se llama "inercia de glicosilación", y explica en parte por qué las complicaciones de la hiperglicemia, en particular la nefropatía, puede seguir avanzando 1-2 años después del comienzo de un control estricto de la glicemia¹³.

Por ello es que resulta imperioso establecer si la HbA_{1c} es un método útil para el control y manejo adyuvante de pacientes diabéticos con nefropatía establecida para evitar tratamientos o intervenciones muy tempranas o peor aún, muy tardías.

CAPÍTULO III

CONTEXTO CIENTÍFICO

3.1. ASOCIACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y DAÑO RENAL CRONICO

La enfermedad renal crónica, recientemente definida como una filtración glomerular menor de 60ml/min es actualmente un predictor pronóstico individual, por ello es que su identificación y prevención son fundamentales en la práctica clínica diaria (1).

La hemoglobina glicosilada se ha asociado a niveles de tensión arterial tanto sistólica como diastólica más elevados, así como la presencia de proteinuria y retinopatía proliferativa (2)

La incidencia acumulativa de enfermedad renal crónica se asocia actualmente a niveles mayores de hemoglobina glicosilada.(2)

El riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica por cada punto de incremento de hemoglobina glicosilada es de 1.54 (IC 95%). Siendo este más elevado en varones (OR 1.60) que en mujeres (OR1.45). Aunque estos valores de riesgo se igualan cuando los pacientes no presentan proteinuria como estadio inicial. (3)

En un estudio desarrollado en el 2007 en el cual se siguió durante 16 años a 547 pacientes sin enfermedad renal crónica se comprobó que el incremento de hemoglobina glicosilada en 1% se asocia a 1.79 veces mayor riesgo de enfermedad renal crónica terminal (3)

La definición de insuficiencia renal, es decir, una creatinina mayor de 2 mg/dl, se presenta 1.63 veces más por cada unidad de hemoglobina glicosilada que se eleve.

El riesgo de insuficiencia renal se la puede definir de la siguiente forma:

1.63 veces mayor quienes tengan hemoglobina glicosilada hasta 8.6%, 2,64 veces mayor riesgo para quienes tengan hemoglobina glicosilada hasta 9.7%, 3,6 veces más riesgo para quienes tengan hemoglobina glicosilada hasta 10.9%, y 10. 51 veces más riesgo para quienes tengan valores hasta 15.3% (3)

3.2. ALBÚMINA GLICOSILADA Y ENFERMEDAD RENAL

La hiperglicemia crónica es responsable de la glicosilación no enzimática de las proteínas que resulta en una unión covalente de la glucosa a los aminoácidos. (4)

La glicosilación primaria ocurre en el torrente sanguíneo y envuelve una pequeña porción de la glucosa absorbida. Estos procesos ocurren de una manera muy lenta y muy compleja formando lo que se conoce como la reacción de Amadori, que lleva a la formación de productos avanzados de la Glicosilación (4)

La glicosilación de la albúmina es uno de estos productos finales, provocando alteración en las funciones fisiológicas de la misma. Como su afinidad para transportar drogas y hormonas así como sus efectos antioxidantes. La glucosa se une a diversos sitios de la molécula de albúmina, obteniendo mayor cantidad de sitios de unión mientras mayor sea la concentración de glucosa.(5) Así mismo luego del tratamiento al disminuir la glucosa se disminuye los sitios de unión de la glucosa a la molécula de albúmina, provocando alteraciones estructurales medibles

Al existir estos cambios en la molécula de albúmina, la unión de las drogas a la misma se ve alterada. Por ello en pacientes con mal control de la diabetes y valores excesivos de glicemia la molécula de albúmina se altera provocando que los agentes hipoglicemiantes se vean alterados en su función y distribución.(6)

La Unión de las drogas utilizadas para el tratamiento de la diabetes se ve alterada por la modificación de la albúmina siendo más afines a esta unión las siguientes drogas. De mayor a menor: glibenclamida, gliclazida y metformina. (6) Tomando en cuenta que la pérdida de unión de estas drogas a la albúmina provoca mayores concentraciones de la droga libre y a su vez mayor riesgo de hipoglicemia. Por ello se puede deducir que este tipo de drogas implicarían un control más difícil de la enfermedad ya que en etapas descompensadas tendrías más riesgo de efectos adversos.

Por este motivo en los últimos años se ha propuesto la medición de la albúmina glicosilada como un predictor de respuesta al tratamiento con agentes orales, Sin embargo la medición de esta molécula hasta el momento presenta serios inconvenientes como el tipo de anticuerpos y el tipo de estudios realizados para medirlos, en ausencia de un gold estándar.

(7)

3.3. DIABETES Y NEFROPATÍA DIABÉTICA

La enfermedad renal crónica afecta a una porción grande de la población con una prevalencia de 7.2 por ciento en los adultos sobre los 30 años y un incremento dramático al 23.4 por ciento sobre los 65 años(8). Las causas de enfermedad renal son varias e incluyen enfermedad glomerular, enfermedad intersticial, uropatía obstructiva, enfermedad pre renal o vascular, diabetes e hipertensión. Normalmente la diabetes es la causa más común de enfermedad renal crónica.

Existen múltiples etiologías envueltas en la patogénesis de la enfermedad renal crónica de origen diabético. El mecanismo inicial consiste en un cambio adaptativo con hiperfiltración que lleva a un daño funcional de la nefrona a largo plazo. Otros mecanismos adicionales se incluyen como el acúmulo de productos avanzados de glicosilación, factores de crecimiento del endotelio vascular, pro renina y renina, entre otras. (9)

Como característica importante la enfermedad renal crónica se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular, mortalidad y desarrollo de enfermedad renal terminal.

De acuerdo al reporte anual del 2009 en Estados Unidos se reporta una prevalencia de enfermedad renal crónica por diabetes tipo dos de un 8.9 por ciento para etapa uno 12.8 por ciento para etapa dos, 19.4 por ciento para etapa tres, y: siete por ciento par etapas 4 y 5 combinadas.(10) El riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica en diabéticos tipo uno es de un 25% durante toda su vida. En este mismo reporte señalan que la enfermedad renal

crónica terminal varía según etnia principalmente con una edad media de presentación de 59 años en los afroamericanos y 66 en los blancos

La nefropatía diabética es catalogada como una enfermedad progresiva e irreversible de la función renal. Definiendo esta como un daño estructural del riñón que ha durado por lo menos 3 meses o una disminución de la filtración glomerular menor de 60 ml minuto(8). Estas anormalidades incluyen marcadores de daño renal como la albuminuria, sedimento urinario, imágenes anormales como riñón poli quístico e hidronefrosis, marcadores en orina y sangre de síndromes tubulares y recipientes de trasplante renal.

Para estimar esta relación se han creado diversas ecuaciones para estimar el filtrado glomerular como la MDRD (Modificación de dieta en enfermedad renal) validado en pacientes diabéticos tipo dos y en pacientes con enfermedad renal no diabética(8). Ha sido verificado en Estados Unidos y Europa pero no en otras razas o etnias, extremos de edad, embarazo y otras condiciones.(11,12)

Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética como son: presión elevada arterial que ha sido reconocida como un factor de riesgo claro que acelera la nefropatía principalmente como consecuencia de las presiones sistólicas Elevadas(13,14,15), diabetes tipo dos mal controlada que ha progresado a albuminuria. La duración de la diabetes también está asociada a progresión de daño renal con una duración mayor de 10 años. El riesgo desarrollo es 4.6 veces mayor para los afroamericanos con una duración mayor de cinco años (16,17,18), Hipercolesterolemia(19), La microalbuminuria también es un factor asociado, según el UKPDS la progresión a microalbuminuria es de 2% por año, de microalbuminuria a macroalbuminuria 2.8 por ciento por año. Los pacientes sin microalbuminuria al diagnóstico permanecen libre de nefropatía por un período medio de 19 años. La microalbuminuria es infrecuentemente reversible a valores normales en diabéticos tipo dos, sin embargo hasta el 50% de diabéticos tipo uno puede volver a valores normales. Sin embargo no toda microalbuminuria llega a progresar. El objetivo es identificar aquellos con microalbuminuria en los cuales se puede impedir El Progreso (20,21,22,23,24,25,26,27). Otros factores como el cigarrillo, factores genéticos, la edad e índice de masa corporal elevados predicen el desarrollo de nefropatía. (28,29,30)

3.3.1. Progresión patológica de la enfermedad

3.3.1.1. Hiperfiltración glomerular: La vasodilatación incrementa el filtrado glomerular, este mecanismo se conoce siempre ocurre en etapas tempranas en la diabetes tipo uno, sin embargo no siempre ocurre en la diabetes tipo dos. Por ende la hiper filtración señala un deterioro de la función renal pero no es invariable. (31-34)

3.3.1.2. Lesión glomerular sin manifestación clínica: Esta etapa se caracteriza por una lesión de la membrana basal glomerular y su adelgazamiento, además de una expansión mesangial. Sin exceso de excreción de albúmina. Esta suele ser una lesión nodular que no siempre se encuentra en nefropatías tempranas (31).

3.3.1.3. Nefropatía incipiente diabética: Esta etapa se caracteriza por desarrollarse de 10 a 15 años de instaurada la diabetes con microalbuminuria y lesión estructural, el filtrado renal está preservado. Esta etapa es de interés clínico debido a su intervención, especialmente en el control de la presión arterial que puede prevenir el progreso de la nefropatía. (35,36)

3.3.1.4. Nefropatía instaurada: Existe un persistente y progresivo daño con proteinuria, una disminución de filtrado glomerular que puede llevar a una enfermedad renal crónica terminal. Esta etapa se caracteriza por lesión difusa glomerular y daño de arteriolas. (31)

Los mecanismos propuestos para el daño del riñón en un paciente diabético son varios, sin embargo ninguno es aprobado como factor independiente. Varios factores físicos y metabólicos juntos resultan en los daños descritos.

Dentro de los principales se encuentran los productos glicosilación avanzada, los cuales son proteínas glicosiladas que se sintetizan en presencia de hiperglicemia. Estos se

acumulan en la matriz extra celular y en la membrana glomerular basal alterando su elasticidad carga y grosor(37). Éstos se unen a los receptores de membrana celular y Aumentan la expresión de citoquinas inflamatorias causando daño vascular, mesangial, aumento de factores de crecimiento, y activación de la proteína quinasa C, La misma que activa sustancias como angiotensina dos, endotelina, causando hiper filtración. (38,39,40,41)

3.3.1.5. Microalbuminuria: La elevación de las citoquinas inflamatorias son proporcionales al aumento de la albuminuria. En pacientes tipo dos con persistencia de microalbuminuria niveles elevados de los marcadores de inflamación y la disfunción endotelial predicen el desarrollo de nefropatía en menos de dos años. Los factores de inflamación acumulan macrófagos en el intersticio, producen radicales libres desencadenando un daño tubular. (42, 43, 44,45)

3.3.2. Complicaciones

Las complicaciones de la nefropatía crónica son bien conocidas, entre ellas se encuentra la anemia, La cual se desarrolla en una enfermedad en tercer estadio debido a la disminución de eritropoyetina. Se puede asociar a un deterioro del estado de vida, fatiga, debilidad, disfunción cognitiva, deterioro de la memoria, y progresión a enfermedad renal terminal. Incrementando de esta manera la mortalidad cardiovascular. (46,47,48)

Las complicaciones cardiovasculares son muy conocidas. Entre ellas la enfermedad aterosclerótica, la falla cardiaca congestiva, el reemplazo renal, y la muerte fueron significativamente más altas en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes. Las devastadoras consecuencias cardiovasculares de la enfermedad renal han sido confirmadas en varios estudios (49,50,51).

Las complicaciones renales también están presentes, estos comprenden todos los desórdenes de metabolismo mineral asociados a enfermedad renal crónica. El espectro es amplio desde

enfermedades con alto cambio ósea por niveles elevados de PTH hasta aquellos con bajo recambio por niveles bajos de PTH (enfermedad del hueso adinámico y osteomalacia) y metabolismo anormal mineral con calcificaciones extra esqueléticas. (52,53,54,55)

El control adecuado de glicemia en un paciente con diabetes disminuye el riesgo de microalbuminuria, demora el tiempo de progresión de nefropatía, limita el daño de órgano diana y reduce el riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis.(56)

Comparado con la población general el control de la glicemia en pacientes con enfermedad renal crónica es más complejo debido a la alteración tanto de la glucosa como la insulina respecto a su homeostasis.(57) Adicionalmente en estos pacientes la resistencia a la insulina no se compensa por un incremento de su secreción, en comparación a pacientes sin daño renal, debido a la acidosis metabólica, a la deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario.(58) Las mejorías periódicas de la uremia, acidosis y fosfato también alteran la secreción de insulina.

En etapas iniciales de la enfermedad renal la mayor parte de agentes hipoglucemiantes pueden ser usados, sin embargo en enfermedades moderadas a severas la mayor parte de medicación está contraindicada y algunas otras deben ser utilizadas con mucha precaución. Por este motivo el uso de insulina se encuentra recomendado en este grupo con ajustes cuidadosos de su dosis, siendo un grupo con elevado riesgo de hipoglucemia. (59,60)

Gracias a estas consideraciones los pacientes en diálisis son un grupo de especial cuidado en el manejo de la diabetes ya que las soluciones empleadas para su tratamiento contienen grandes cantidades de glucosa así como el clearance de la insulina se encuentra disminuido. (61)

Los objetivos de cuidado en estos pacientes son: hemoglobina glicosilada entre 6 y 7%, glucosa en ayunas menor de 140mg /dl y glucosa postprandial menor de 200mg/dl.(62)

Existen varios marcadores para el control de la diabetes como la albúmina glicosilada, la fructosamina, y el más comúnmente usado la hemoglobina glicosilada, sin embargo se deben tener consideraciones especiales cuando se interpreta cada uno de estos en pacientes con enfermedad renal crónica.

3.4. HEMOGLOBINA GLICOSILADA

La hemoglobina glicosilada es parte de una reacción no enzimática de la cadena beta de la hemoglobina con el grupo carbono de la glucosa. Este parámetro es muy utilizado como marcador de control de la glucosa y es un valor que incluso señala pronóstico a largo plazo relacionado con complicaciones de la diabetes. (63,64)

Debido a la vida media del glóbulo rojo de 120 días, la hemoglobina glicosilada refleja la concentración de glucosa periférica en un periodo de dos a tres meses. Sin embargo Las concentraciones en los últimos días influyen de manera importante en la hemoglobina glicosilada por ello este no es un marcador adecuado en pacientes con grandes fluctuaciones de la concentración de glucosa durante este período. Por ello este no es el promedio real de la concentración de glucosa. (65,66)

Los valores de hemoglobina glicosilada se ven afectados por varios factores que influyen en la supervivencia del glóbulo rojo, como la deficiencia de hierro, la anemia hemolítica, la anemia relacionada con enfermedad renal crónica y varias enfermedades de la hemoglobina.(67) En estas condiciones la hemoglobina glicosilada debe ser interpretada con cuidado.

3.5. HEMOGLOBINA A1C Y ENFERMEDAD RENAL

Actualmente se encuentra ampliamente comprobada la asociación entre hiperglicemia, enfermedad renal avanzada, incluyendo enfermedad renal crónica terminal.

Enfermedad renal crónica Definida recientemente como una filtración glomerular menor de 60 ml minuto es usada ampliamente como un pronóstico de enfermedad. El mantenimiento de hemoglobina glicosilada en valores altos está claramente asociado a la progresión de daño renal, expresado como microalbuminuria o proteinuria. Además de esto los pacientes con hemoglobina glicosilada en los cuartiles superiores poseen presiones arteriales tanto sistólicas como diastólicas sobre los límites de la normalidad así como una retinopatía de base (3).

En algunas referencias se señala el riesgo de desarrollo de enfermedad renal en pacientes con hemoglobinas glicosiladas sobre el valor normal es de 6.40 veces mayor. Por cada unidad de incremento de nómina glicosilada existe 1.54 veces mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal. Datos acordes igual son reportados según el nivel de nominalmente glicosiladas, por ejemplo niveles de esta hasta 8.6 se asoció con un riesgo de 1.79, niveles hasta 9.7 se asocia con riesgo de 4.85, niveles sobre los 9.8 Se social con 8.60 Veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal. (3)

3.6. ALBÚMINA GLICOSILADA

La albúmina glicosilada es una keto amina formada por la oxidación no enzimática de la albúmina por la glucosa. Cierta evidencia sugiere que la albúmina glicosilada es un mejor indicador que la hemoglobina A1C en pacientes en diálisis. Similar a la fructosamina, la albúmina glicosilada refleja el estatus glicémico en las últimas dos a tres semanas (69).

Una de las ventajas es que ésta no se altera por las concentraciones en plasma de la albúmina ya que es una fracción de la albúmina presente. La albúmina glicosilada se afecta principalmente por los niveles de glicemia en sangre, así como alteraciones del metabolismo de la albúmina. (70)

Los niveles elevados de albúmina glicosilada pueden ser encontrados en pacientes cuya vida media de la albúmina este prolongada como en aquellos con cirrosis o hipotiroidismo,

a su vez el exceso de hormonas tiroideas promueven el catabolismo de la albúmina y resulta en una disminución de la albúmina glicosilada en pacientes con Tirotoxicosis. La proteinuria también alteran los niveles de albúmina glicosilada particularmente en pacientes con enfermedad renal crónica en aquellos con rangos nefróticos. (71,72,73,74).

Se ha correlacionado mejor al status glicémico a la Albúmina glicosilada antes que a la Hemoglobina glicosilada en pacientes con enfermedad renal crónica debido a que ésta no se altera por la vida media de los glóbulos rojos. (75)

Los cambios rápidos de la albúmina glicosilada en respuesta a concentraciones variables de glucosa son de mucho beneficio en pacientes con glucosas fluctuantes, aquellos con hiperglicemia postprandial, o con cambios recientes abruptos de valores de glicemia. La albúmina glicosilada es más útil que la hemoglobina A1c especialmente en pacientes con Hemoglobinopatías, Deficiencia de hierro y embarazo. (76,77)

En adición a estos beneficios, la Albúmina glicosilada se ha propuesto como un marcador de complicaciones vasculares ya que su incremento se asocia a calcificación vascular en pacientes diabéticos con diálisis. Además sus valores aumentados se asocian a un déficit de la inmunidad celular, aumento del estrés oxidativo, alteraciones de la homeostasis del colesterol, daño endotelial, estado pro inflamatorio, sugiriendo que emplea un rol en la patogénesis de la aterosclerosis. Por esto el aumento de la albúmina glicosilada y la estenosis de arterias coronarias ya ha sido reportado previamente(78,79,80,81). Al existir evidencia que la albúmina glicosilada tiene ventajas sobre la hemoglobina glicosilada se han propuesto varias pruebas o correcciones a través de los cuales se pueda intuir la hemoglobina glicosilada a través del valor del albúmina glicosilada provocando un aumento del 1% del hemoglobina glicosilada por cada 4% de aumento de la albúmina glicosilada.(82,83,84,85).

3.7. HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y ALBÚMINA GLICOSILADA COMO FACTORES PREDICTORES

3.7.1. Diabéticos en Diálisis

Al saber que la hemoglobina glicosilada está falsamente disminuida en pacientes con nefropatía, Puede desencadenar en un inadecuado control de la hiperglicemia, se ha propuesto otros índices marcadores. La hemoglobina carbamilatada en pacientes Urémicos puede resultar en una sobre estimación del status Glicemico provocando el riesgo de hipoglicemia.(86,87)

Recientes estudios promueven el uso de la albúmina glicosilada en vez de la Hemoglobina glicosilada en pacientes con enfermedad Renal crónica sin embargo esta utilidad no ha podido ser comprobada o establecer rangos de normalidad por las variaciones en laboratorio. (84,85,86,87)

Al Observar estos resultados se ha tratado de utilizar tanto la hemoglobina glicosilada como la albúmina glicosilada como Predictor de riesgo en pacientes diabéticos, sin embargo ninguno de los dos ha podido predecir mortalidad, pero la albúmina glicosilada en altos niveles se socia al desarrollo de enfermedad cardiovascular.(88,89)

Además se ha podido observar que en pacientes que inicien hemodiálisis la albúmina glicosilada predice mejor la mortalidad y morbilidad cardiovascular que la Hemoglobina glicosilada.(90) La albúmina glicosilada predice significativamente el riesgo de muerte y hospitalización. Además el aumento de la albúmina glicosilada en un 5% incrementa en un 14% el riesgo de mortalidad de cualquier causa. (91) Sin embargo hasta que no exista una forma estándar de realizar la prueba de la Albúmina glicosilada, la hemoglobina glicosilada permanece siendo una alternativa razonable para el control y pronóstico en esta población de pacientes. Existe además datos controversiales que la presencia de albúmina glicosilada elevada predice el riesgo de desarrollo de daño renal debido al uso de contraste (92,93).

3.8. FRUCTOSAMINA. UNA ALTERNATIVA PARA CONTROL

La fructosamina es un índice Glicémico alternativo con una vida media menor que la hemoglobina glicosilada por ende refleja controles glucémicos más recientes. Entre una a tres semanas. (94)

Esta se origina principalmente por la glicosilación no enzimática de la albúmina, en un 90%, asimismo como de otras proteínas.(94)

La fructosamina es un término genérico que engloba todas las proteínas Glicosiladas en la sangre, su medición rutinariamente se corrige para albúmina o para proteínas totales sin embargo esta corrección permanece controversial. (95)

La ventaja radica en que la fructosamina no se altera en desórdenes del metabolismo de la hemoglobina, sin embargo se afecta en enfermedades que relacionan problemas con las proteínas en tales como las disproteinemias. Además la presencia de moléculas de bajo peso como la urea o el ácido úrico tienen impacto en las concentraciones de fructosamina, existen varios reportes en los cuales la concentración de fructosamina se eleva en pacientes con hemodiálisis. (96)

A pesar de estos inconvenientes con la fructosamina, se ha reportado como un valor más confiable para el estatus glicémico en pacientes diabéticos antes que la hemoglobina glicosilada. (97)

La fructosamina corregida para la albúmina se ha reportado que se correlaciona mejor que el hemoglobina glicosilada en pacientes hospitalizados o infectados quienes se encuentran en hemodiálisis. (98)

Por último los niveles elevados de fructosamina se han visto predictores de mortalidad cardiovascular en pacientes no urémicos, sin diabetes, sin embargo su pronóstico en pacientes en hemodiálisis permanece desconocido. (99)

3.9. METODOS PARA VALORACION DE LA FUNCION RENAL

Debido a la alta incidencia de enfermedad renal crónica en adultos mayores de 60 años un método preciso para estimar la función renal debe ser establecido ya que este tipo de pacientes manejan en varias ocasiones varios tipos de medicamentos que se pueden ver afectados por la función del riñón.

El índice de filtración glomerular es considerado por sobre mucho una buena pauta para valorar función renal sin embargo éste no lo mide directamente. (100) Los intentos por usar la creatinina sérica por sí sola para estimar la filtración glomerular carecen de precisión, particularmente en los ancianos. En este grupo la recolección de orina de 24 horas para clearance de creatinina también es poco práctica. Existen otros métodos para estimar la función renal y estos se han vuelto importantes. La estimación de la función glomerular se deriva de las ecuaciones que usa la creatinina sérica según la edad el sexo y la raza. La estimación de filtrado glomerular es aceptado para el manejo De la enfermedad renal crónica.(101)

Existen tres fórmulas que son las más utilizadas. La primera Cockcroft-Gault (CG) descrita en 1976 que es la más comúnmente utilizada y la más fácil de realizar, la ecuación del estudio de modificación de dieta en enfermedad renal (MDRD) descrito en 1999 y una última en el 2009 del grupo de colaboración epidemiológica de enfermedades renales son los más Utilizadas.(102,103,104)

Un estudio reciente realizado en la ciudad de Nueva York comparó la estimación de la función Renal con las tres fórmulas. Encontrando que la primera de todas ellas, la más utilizada, identificó menor cantidad de pacientes con rangos de función glomerular mayores de 59 ml/min y más cantidad de pacientes con filtrados glomerulares entre 15 y 50 ml/min. (105)Algunos estudios previos señalan que el uso de la fórmula C-G en la estimación de la función renal es menos precisa en pacientes ancianos, por ello es que la fórmula de la modificación de la dieta en pacientes con enfermedad renal debería ser más utilizada. Sin embargo ningún estudio llega ser concluyente sobre la superioridad de una fórmula sobre la otra. (105)

De manera interesante las tres fórmulas producen resultados de función renal casi idénticos en pacientes menores de 70 años, encontrando que el sexo, el peso y raza en sujetos desde 59 y 69 años no sean un factor mortificante importante.(105) En conclusión el uso de la fórmula CG sistemáticamente provee valores de función renal menores, es decir más severos, incurriendo en un manejo y seguimiento mucho más intensivos. Se han comparando estos resultados de CG con las dos otras fórmulas expuestas las cuales se cree estiman de mejor manera la función renal.

3.10. VALIDACIÓN DE MARCADORES PARA CONTROL GLICEMICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL QUE REQUIEREN MONITOREO DE GLICEMIAS

Actualmente este persiste siendo un tema de debate, sacándolo a la luz cada vez más estudios que investigan la relación entre daño renal y el uso de hemoglobina glicosilada para el monitoreo de glucosas en pacientes con nefropatía diabética.

Actualmente la nefropatía diabética es una de las causas que lideran el requerimiento de reemplazo renal sustitutivo. Demostrando que un mejor control de la glicemia reduce las complicaciones tanto micro y macro vasculares. La hemoglobina glicosilada es el marcador preferido para el control glicémico en sujetos con diabetes indicando que sus valores elevados son reflejo de un peor control.

La hemoglobina glicosilada refleja el control de las glucosas en un período previo de ocho a 12 semanas, el tiempo dictado que es la vida media de los glóbulos rojos. Se sabe que la hemoglobina glicosilada se correlaciona bien con las concentraciones de glucosa en los pacientes diabéticos sin daño renal.

La relación entre hemoglobina glicosilada y concentraciones de glucosas es complejo en los pacientes con enfermedad renal crónica.

La formación de la hemoglobina glicosilada es influenciada por varios factores, entre ellos la vida media del glóbulo rojo, el ambiente urémico, las transfusiones sanguíneas y los agentes estimulantes de eritropoyetina. (106) En pacientes con enfermedad renal crónica la producción y la vida media de los glóbulos rojos está reducida, Además los factores estimulantes de eritropoyetina incrementan el número de glóbulos rojos jóvenes. De esta manera la hemoglobina glicosilada puede no reflejar una adecuada exposición a largo término a la glucosa y puede ser un mal marcador del control glicémico real. (107)

Sin embargo a pesar de estos factores las guías y recomendaciones actuales todavía prefieren a la hemoglobina glicosilada como el marcador de glucosa en pacientes con enfermedad renal crónica teniendo valores objetivos similares a los pacientes sin nefropatía. Las proteínas glicosiladas como la fructosamina y la albúmina glicosilada se correlacionan bien con los niveles séricos de glucosa y son unas buenas alternativas como marcadores del control de glucosa. (108)

La glicosilación de estas proteínas no se ve afectada por la vida media del glóbulo rojo o por los agentes estimuladores de eritropoyetina.

Las proteínas séricas tienen una vida media más corta, entre 15 a 20 días, y pueden proveer un índice de control de glicemia en un período más corto de tiempo(109). La fructosamina es una medición de las proteínas glicosiladas totales, que conjunto a la albúmina glicosilada son aproximadamente un 90% de estas proteínas. Las concentraciones de fructosamina pueden ser afectadas de manera importante por otras proteínas séricas e influenciadas por sustancias de bajo peso molecular como son la Urea o el ácido úrico. La albúmina glicosilada carece de estas limitaciones y puede ser superior a la fructosamina como un índice de control glicémico. (110,111)

Varios estudios de pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ha sugerido que la hemoglobina glicosilada puede infra estimar el control glicémico. (112,113,114)

La verdadera relación entre niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada, albúmina glicosilada o fructosamina en enfermedad renal crónica es pobremente entendida, muchos estudios señalan que un monitoreo continuo de glucosa sigue siendo el método más importante en el control de glicemia en pacientes en hemodiálisis.

3.11. HEMOGLOBINA GLICOSILADA E INCIDENCIA DE DAÑO RENAL EN DIABETICOS:

A pesar de que existan niveles óptimos de hemoglobina glicosilada para evitar la progresión a enfermedad renal crónica terminal, este dato sigue siendo una controversia. Algunos estudios han evaluado el control glicémico y la progresión a daño renal terminal. (115) Las últimas guías del pronóstico de enfermedad renal sugieren que disminuyendo la hemoglobina glicosilada a niveles menores del 7% pueden reducir el riesgo de daño de la funcional, sin embargo esta evidencia es muy débil.

Un estudio reciente publicado en la universidad de Seúl señalan que valores de hemoglobina glicosilada menor de 6.5 por ciento se socia a una reducción mayor de enfermedad renal crónica terminal, al contrario esta mismo aumentan con valores de hemoglobina glicosilada mayores de 6.5 por ciento(3)

A pesar de que algunos autores sugieren que el control intensivo de glucosa puede disminuir la incidencia de microalbuminuria estos datos persisten en conflicto. A pesar de esta información los riesgos de obtener un control glicémico estricto son mayores que la prevención de enfermedad renal.

La asociación americana de diabetes señala la recomendación de un objetivo de hemoglobina glicosilada menor del 7% como prevención de daños tanto micro como macrovascular. Un control intensivo de glucosa puede ser alcanzado para seleccionados pacientes con un pronóstico de vida largo, Una corta duración de la diabetes y sin un riesgo cardiovascular significativo.

En edades sobre los 65 años se ha demostrado que un control intensivo de glucosa disminuye un 10% la lesión macro y micro vascular.(116,117) Basado en las guías de la asociación americana de diabetes estos resultados pueden ser atribuidas a diabetes de corta

duración, es decir menor de ocho años, y una hemoglobina glicosilada basal menor de 7.5%. A pesar de la edad avanzada y los riesgos cardiovasculares elevados una hemoglobina glicosilada menor de 6.5% se ha asociado a una reducción de la incidencia de la enfermedad renal crónica terminal y una disminución de muerte de cualquier causa. (118,119)

En este último estudio señalado se sugiere que el objetivo de hemoglobina glicosilada sea menor de 6.5 por ciento en pacientes con filtrado glomerular menor de 60 parece reducir el riesgo de enfermedad renal crónica terminal sin necesidad de incrementar la muerte de cualquier causa

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. POBLACIÓN ESTUDIADA

Se estudió un total de muestra de 94 pacientes que acudieron al servicio de Consulta externa de medicina interna del hospital Eugenio Espejo durante un transcurso de nueve años Previos a noviembre del 2012.

Fueron descartados ocho casos Por no cumplir el criterio de mayor de dos años de evolución de su diabetes

4.2 Características demográficas

El promedio de edad de los pacientes fue de 58.37 años, la menor registrada de 19 años y la de mayor edad de 96 años

Se presentó un 53.7% de pacientes femeninos y un 45.3 % masculinos

4.3. Características grupales

4.3.1. Pacientes adecuadamente controlados

Este grupo particular de pacientes constituyen todos aquellos que se valoraron con glicemias menores de 150mg/dl en el momento de su diagnóstico o con valores hemoglobina glicosilada menores al 7% que es su correspondiente. Recomendación actual que se mantiene para disminuir el riesgo de lesión micro y macro vascular. 3

4.3.1.1. Pacientes adecuadamente controlados al inicio (I):

El 46% de pacientes pertenecieron a este grupo. Es decir 43 pacientes en total evidenciaron una media de glucosa inicial de 116mg/dl, con una hemoglobina glicosilada de 10%

Del grupo inicial total un 47.4 por ciento presentaron anemia

La hemoglobina promedio fue de 13.53 mg/dl

Su promedio de edad de inicio al diagnóstico fue de 62 años.

Y tuvieron una función renal calculada de 80.5ml/min de clearance de creatinina

Tabla 1. Pacientes adecuadamente controlados al inicio

	Glucosa Inicial	Hb A 1 c inicial	Hemogl obina	EDAD	C l C r inicial
Media	116,709	10,002	13,532	62,18	88,574
Desv. típ.	20,1078	9,9991	2,7290	16,528	50,6342
Mínimo	78,0	4,6	7,7	29	10,0
Máximo	149,0	72,0	21,5	96	206,4

4.3.1.2. Pacientes adecuadamente controlados al Final (F):

Después de años 8 de seguimiento en el grupo que permaneció con control adecuado de sus glucosas, se pudo observar que su promedio de glucosas fueron de 116 mg/dl

El promedio de hemoglobina fue el 13mg/dl, señalando una disminución de medio punto en este factor.

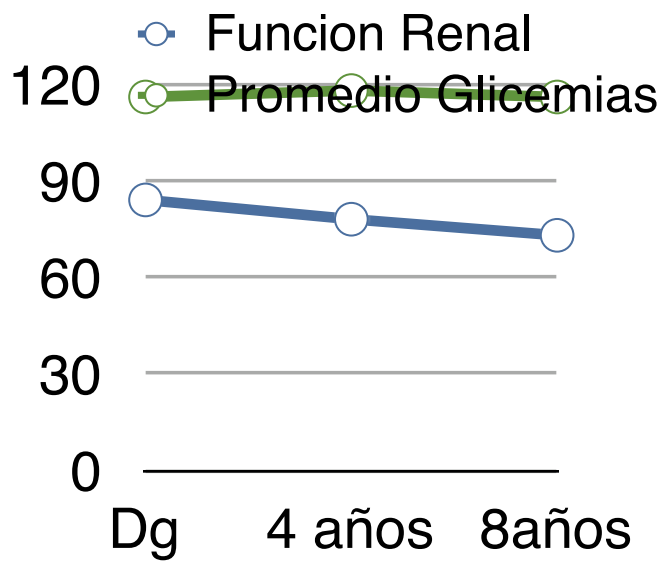
El clearance de creatinina tuvo una disminución de casi 10 puntos con valores finales de 73.4ml/min.

Su hemoglobina glicosilada al final tuvo un valor de 8.2% Señalando una reducción de casi 2 puntos.

Tabla 2. Pacientes adecuadamente controlados al Final

	EDAD	Glucosa F	HB F	Cl Cr F	A1C F
Media	60,46	116,856	13,072	73,499	8,233
Desv. típ.	18,829	20,0900	2,1988	61,5482	2,4533
Mínimo	19	71,0	8,9	10,3	5,5
Máximo	96	150,0	16,9	322,1	18,0

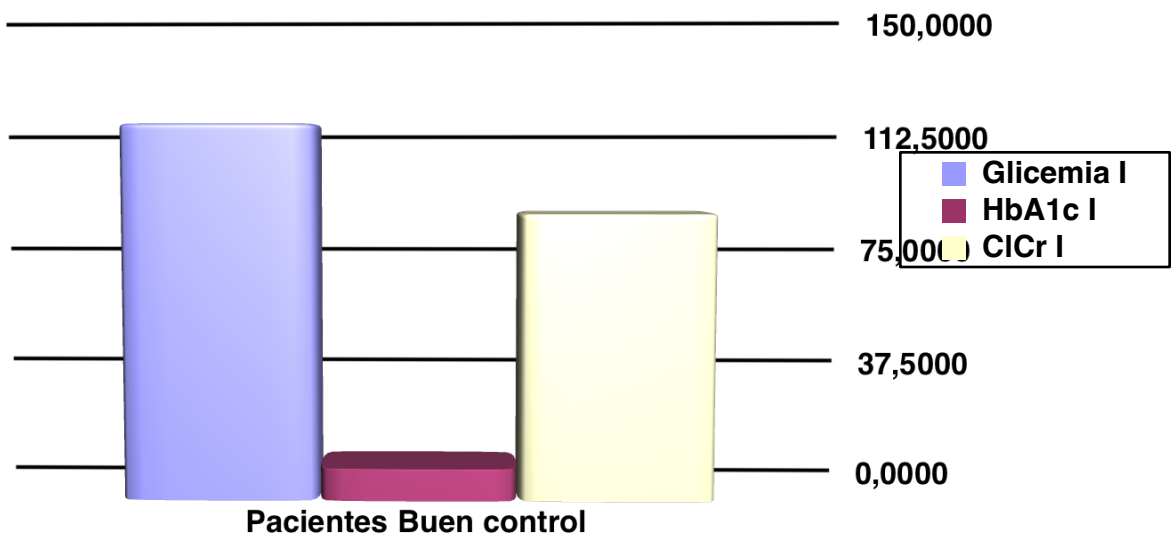
GRÁFICO 1.- Glicemias y progresión de daño renal en pacientes adecuadamente controlados



84 ml/min

73ml/min

GRAFICO 2.- Características Iniciales de pacientes en ambos Grupos



4.3.2. Pacientes no adecuadamente controlados

En este grupo de pacientes incluyó a todo paciente sobre valores de glicemia de 150 mg por decilitro, o un valor de hemoglobina glicosilada >7% que como se señaló anteriormente es el corte para presencia de daño microvascular

4.3.2.1. Características de Pacientes mal controlados al inicio:

Este grupo fue representado por el 53.7 por ciento de pacientes. Es decir 50 pacientes del total

Se caracterizó por un promedio de glucosa de inicio de 258 mg/dl al momento del diagnóstico

Tuvieron una hemoglobina glicosilada en promedio de 10.3 por ciento

Su hemoglobina inicial fue de 12.8

La edad de diagnóstico fue de 55 años y una función renal estimada de 86.1ml/min de clearance de creatinina

Tabla 3. Pacientes mal controlados al inicio

	Glucosa I	A1C I	HB I	EDAD	Cl Cr I
Media	258,160	10,388	12,886	55,14	86,156
Desv. típ.	77,2212	3,3534	2,2635	17,209	54,2274
Mínimo	163,0	1,2	7,9	19	4,6
Máximo	420,0	20,9	17,5	95	226,7

4.3.2.2. Características de pacientes mal controlados al final

Luego de 8,7 años de seguimiento en este grupo se evidenció una glucosa promedio al final de 205mg/dl

Su hemoglobina al final estuvo en 13mg/dl

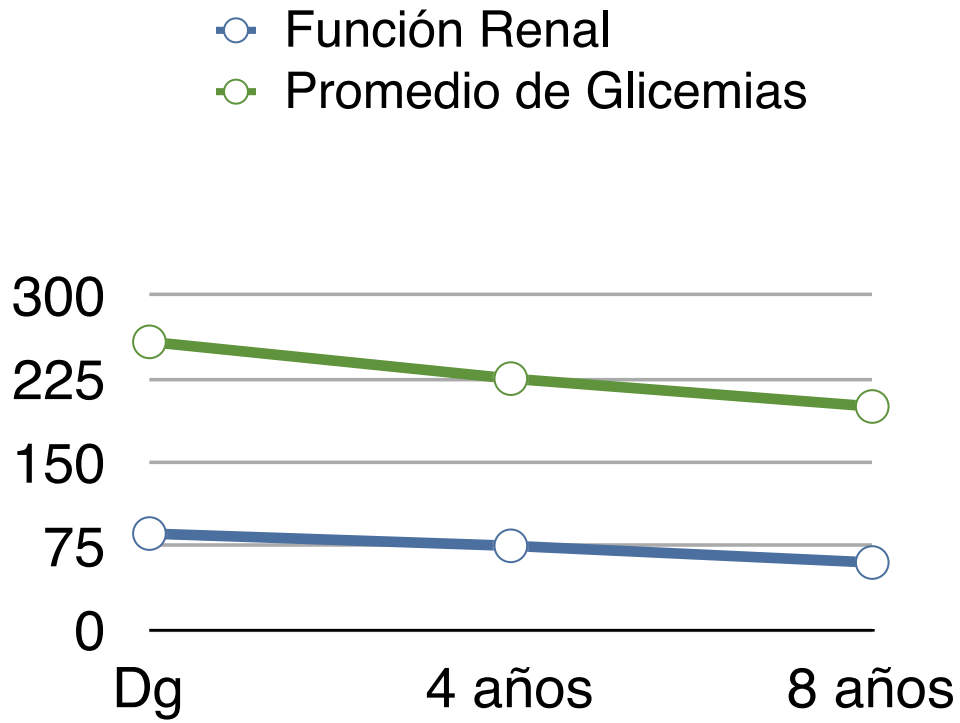
En este grupo en particular el clearance de creatinina disminuyó casi 20 puntos, señalando un deterioro de la función renal marcada.

La hemoglobina glicosilada estuvo en un promedio de 8.7 por ciento, no acorde con sus glicemias valoradas, Incluso aparentando una estabilización de la enfermedad a pesar del marcado deterioro renal.

Se puede añadir además que los grupos controlados y no controlados al inicio ninguno presentó un deterioro de la función renal marcado ambos con un promedio de Clearance de creatinina de 87ml/min.

Tabla 4. Características de pacientes mal controlados al final

	EDAD	Glucosa F	HB F	Cl Cr F	A1C F	A Ñ O S DG
Media	55,55	205,050	13,166	60,038	8,718	8,75
Desv. típ.	14,135	63,9302	2,4353	29,2785	1,7249	7,957
Mínimo	28	153,0	9,3	9,9	5,2	1
Máximo	86	467,0	18,9	117,6	12,8	36



258mg/dl

200mg/dl

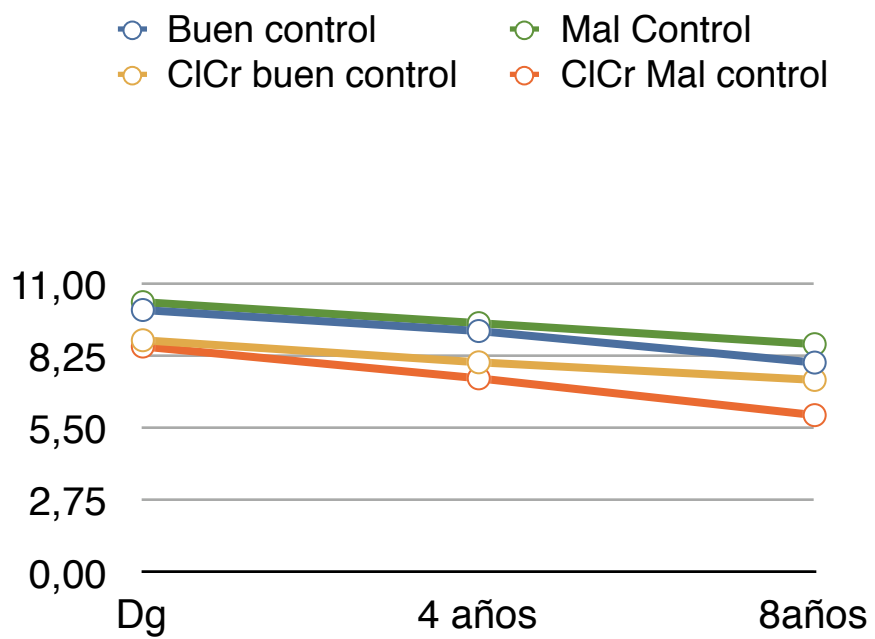
86,1 ml/ml

60ml/min

**GRAFICO 3.-
progresión renal en
controlados**

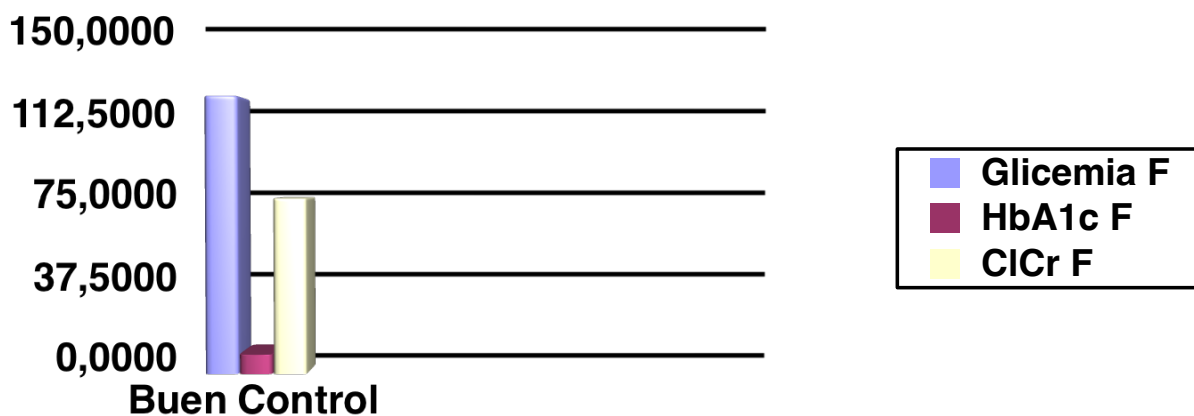
**Glicemias y
pacientes mal**

GRAFICO 4.- Hemoglobina glicosilada y función renal en grupos bien y mal controlados



Cabe además señalar que del grupo no controlados al inicio la edad promedio al diagnóstico fue de 55 años mientras que en los controlados de manera inicial fue de 62 años, Señalando que una edad de inicio más temprana podría predisponer a un control de diabetes más difícil o a un debut más abrupto.

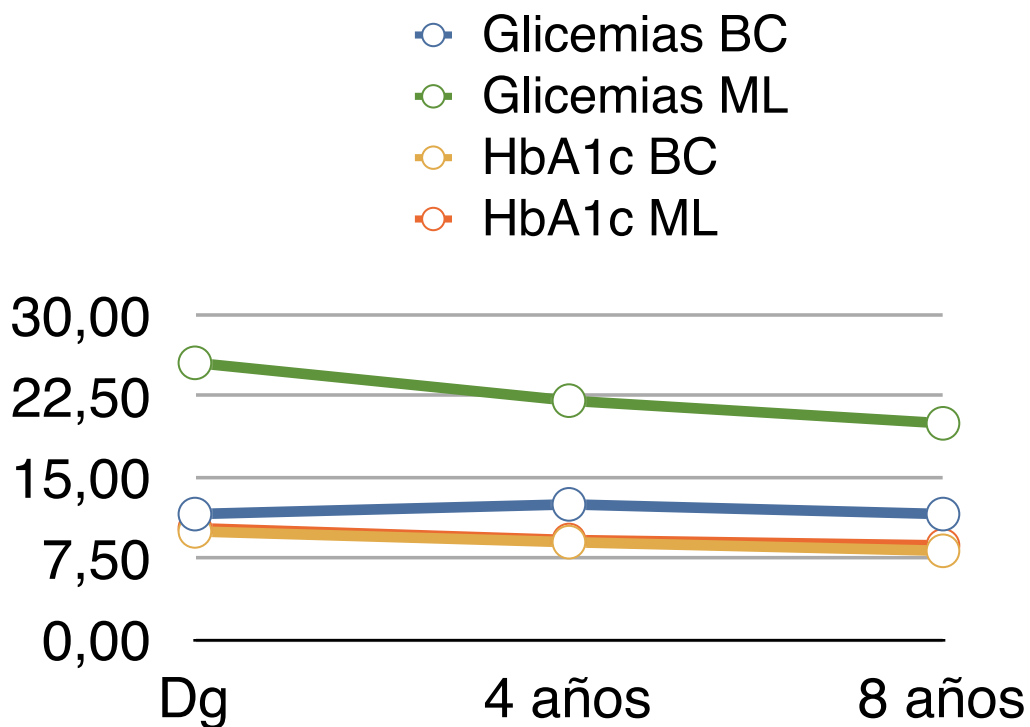
GRAFICO 5.- Características de Pacientes al Final del seguimiento



4.3.3. Pacientes menores de 55 años

Este grupo de pacientes señala un especial interés, ya que sus glucosas de inicio fueron más altas, de 192mg/dl en promedio con niveles de hemoglobina de 12.9mg/dl y función renal valorada con clearance de creatinina en 121ml/min, además de hemoglobinas glicosiladas de 10.49 %.

Luego de un promedio de ocho años de seguimiento en este grupo de pacientes se evidenció una reducción de la glucosa hacia 158mg/dl, con niveles de hemoglobina de 13mg/dl, clearance de creatinina que disminuyó en casi 30 puntos con valores finales de



90ml/min, además de hemoglobinas glicosiladas al final de 9%

GRAFICO 6. Correlación entre Glicemias y HbA1c entre pacientes con buen (BC) y mal control (ML)

256mg/dl	
	200mg/dl
116mg/dl	116mg/dl
10%	8%

4.3.4. Pacientes mayores de 55 años

Este grupo se caracterizó por aproximadamente 8 años de seguimiento, con glucosas basales promedio de 200 mg/dl, hemoglobinas de 13.4mg/dl y valores de clearance de creatinina de 62ml/min, con hemoglobinas glicosiladas de 9.9% en promedio

Este mismo grupo al final del seguimiento se caracterizó por glucosas promedio de 151mg/dl, con hemoglobinas que disminuyeron sólo medio punto, y una función renal deteriorada en un promedio de 10 ml por minuto, algo esperado solamente por cambios fisiológicos por edad. Además la hemoglobina glicosilada Disminuyó en 2 puntos hasta 7.9% en promedio

4.3.5. Pacientes hombres:

Tuvieron un promedio de 8.5 años de diagnóstico, con glicemias iniciales de 189mg/dl hemoglobina de 13mg/dl. Una función renal en 95ml/min y hemoglobina glicosilada de 11.2% en el inicio

Al final de su seguimiento se obtuvieron glicemias de 145mg/dl, con hemoglobinas de 13.6mg/dl, una función renal deteriorada en casi 30 puntos con 69ml/min y una hemoglobina glicosilada al final de 8.5%

4.3.6. Pacientes mujeres:

Este grupo presentó una media de seguimiento de 8.3 años, con glucosas iniciales de 204mg/dl, Sus hemoglobinas al inicio fueron de 12.8mg/dl y su función renal estimada en 81.46ml/min con valores de hemoglobina glicosilada de 9.2 %

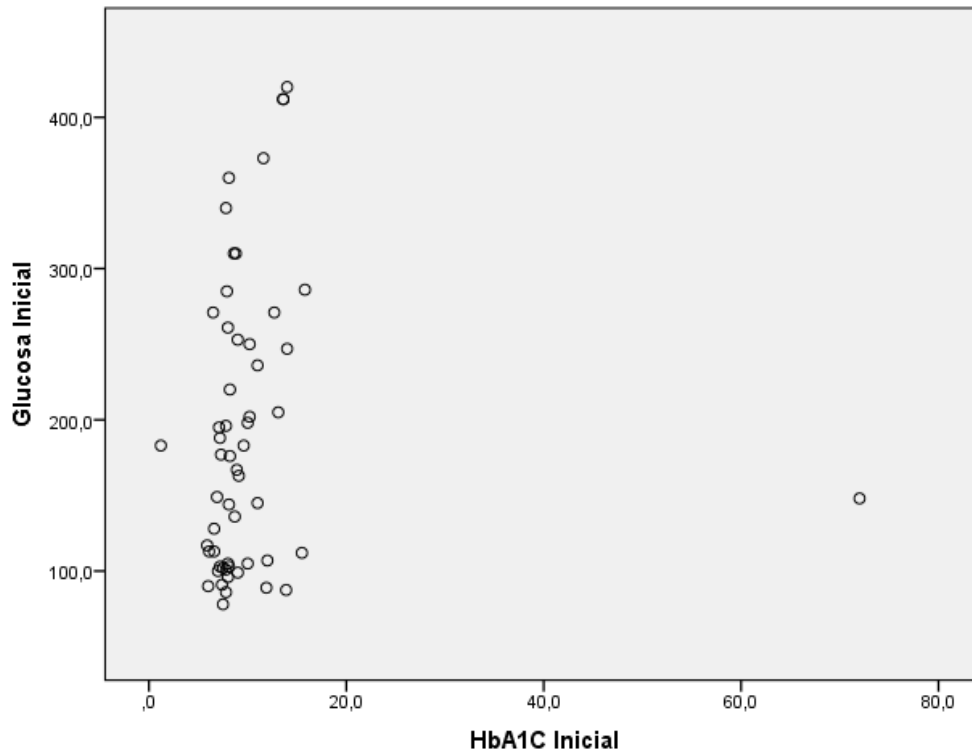
Al final de este seguimiento se obtuvieron glucosas promedio de 162mg/dl, con hemoglobinas de 12.6mg/dl, una función renal estimada en 66.3ml/min y hemoglobina glicosilada de 8.3%

4.4. Utilidad del hemoglobina glicosilada en el monitoreo de pacientes diabéticos con daño renal

En el grupo de pacientes que estuvo siempre controlado se puede observar que en estadios iniciales a pesar de tener glucosas dentro de límites normales su función renal estaba en un promedio de 88ml/min, al terminar estos 8 años de seguimiento se observó que a pesar de mantener buenos controles de glucosa su función renal disminuyó casi en 10 Unidades , algo no observado en el grupo de mal control, en quienes a pesar de mantener glucosas elevadas al inicio y función renal parecida al grupo de bien controlados, luego de 10 años de seguimiento, el deterioro de la función renal disminuyó en casi 20 puntos, es decir el doble de rápido que los pacientes bien controlados.

GRAFICO 7.

Correlación Glicemia - HbA1c en pacientes mal controlados sin nefropatía

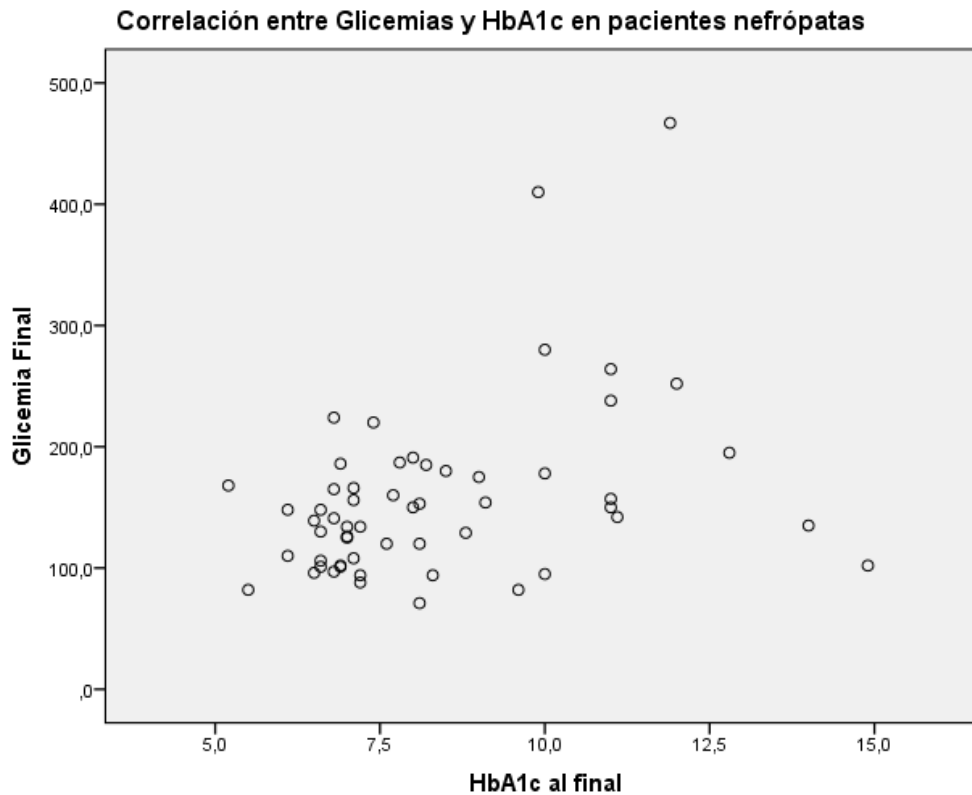


Fuente: Abarca Paul.

En la gráfica 7 se puede observar la correlación existente entre las glicemias y la hemoglobina glicosilada en el grupo de pacientes mal controlados antes de presentar nefropatía. Se puede ver como existe una clara relación entre ambos valores señalando que a mayor glicemia, mayor hemoglobina glicosilada.

Otro hallazgo importante es la progresión del daño renal según la edad, se puede observar que el promedio de edad de los pacientes bien controlados fue de 62 años mientras que los pacientes no controlados debutaron a edades más tempranas, en un promedio de 55 años, y su deterioro de función renal fue casi el doble que los pacientes de edades mayores.

GRÁFICO 8.



Fuente: Paúl Abarca

En la gráfico 8 se traduce la comparación de las glicemias con sus valores respectivos de HbA1c en pacientes que desarrollaron nefropatía. Se puede observar una dispersión notoria de los datos presentados sin relación estadística significativa.

Se puede señalar de esta manera que una Detección más temprana de la diabetes puede implicar un desarrollo más rápido de problemas de la microvasculatura renal si ésta se mantiene mal controlada.

En el grupo de pacientes bien controlados se puede observar que a pesar de un buen control metabólico el deterioro renal fue progresando, hasta cierto punto compatible con la edad y

sus cambios fisiológicos, sin embargo un riesgo importante es que la hemoglobina glicosilada al final, a pesar de tener un daño renal, se mantiene en valores elevados con respecto al control de la glicemia capilar, reflejando de esta manera que puede no desempeñarse como un control real al progresar el daño renal.

Estos datos pueden acentuarse más en los pacientes no controlados, los cuales en un inicio al tener glicemias elevadas y un compromiso renal leve sus valores de hemoglobina glicosilada se correlacionan de muy buena manera con los niveles de glicemia capilar. Sin embargo a los 10 años de seguimiento y con glucosas persistentemente elevadas en este grupo, se pudo observar un rápido deterioro de la función renal, exceptuando en esta ocasión que los niveles de hemoglobina glicosilada no están reflejando los niveles actuales reales de glicemia, llevando a la interpretación de un mejor manejo cuando este no es real, ya que los niveles de hemoglobina glicosilada se encuentran muy inferiores a los niveles reales de la glicemia capilar.

Como se puede observar en el gráfico 8 de los resultados, existe una gran dispersión de los datos obtenidos, señalando que no hay una franca correlación entre los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada en pacientes que desarrollan daño renal.

Con respecto al sexo lo que se puede señalar es que las mujeres iniciaron con un deterioro de daño renal más acentuado que los hombres, lo cual señalaría o una detección tardía en las mujeres o una progresión hasta el primer diagnóstico más rápida en las mismas.

Además se realizó una diferencia de promedios entre hemoglobina glicosilada en los grupos con y sin fallo renal. Se obtuvieron los siguientes resultados:

El grupo de pacientes con fallo renal (n=56) presentaron al final un promedio de HbA1c de 8.33% con una media de 7,6%, al contrario el grupo de pacientes que no tuvieron daño renal acentuado al final (n=38) terminaron con promedios de HbA1c de 8.58%. Al cruzar ambos promedios observamos que la diferencia de los mismos carecen de significancia estadística ($p=0.59$).

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La prevalencia de la diabetes tipo dos continúa en incremento ya que actualmente las personas viven un mayor número de años. En el 2006 el estudio de la comunidad de examinación de nutrición y salud nacional estimó que la prevalencia de la diabetes se incrementa con la edad con un pico entre 60 y los 74 años, y una prevalencia del 17.6 por ciento. Desde el 95 al 2004 la prevalencia total de la diabetes tipo dos fue del 16 al 23%.

(1)

Los adultos mayores se encuentran con mayor riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares comparado con las personas más jóvenes. Sin embargo el riesgo absoluto para las enfermedades cardiovasculares es mucho mayor en pacientes jóvenes.(3)

Los adultos mayores sufren un exceso de morbilidad y mortalidad comparado con los individuos de la misma edad sin diabetes. Además de esto estos tienen una polifarmacia, Inhabilidades funcionales, síndromes geriátricos, depresión, incontinencia, caídas y dolor persistente que conllevan a un mal control de su enfermedad.(8)

Se sugiere además que grupo poblacional puede ir entre 66+- 11.6 años en el diagnóstico inicial, con un promedio de 52% de hombres y una desviación promedio de 8.5 años en estudios de referencia. (2)

El promedio de nuestra población estudiada fue de 58.3 años con un rango entre 19 y 96 años, la población fue dividida entre hombres y mujeres en proporciones similares. Datos que sugieren una similitud con varios otros estudios realizados(1,2). Sin embargo, nuestro promedio de edad estuvo en límites inferiores bajos, lo que podría sugerir un diagnóstico más oportuno o edades de presentación más tempranas en nuestro grupo poblacional.

En nuestro grupo de estudio los pacientes adecuadamente controlados fueron aquellos que tenían glicemias menores de 150mg/dl o equivalentes al 7% en su hemoglobina glicosilada. (Grafico 2). Esta es una recomendación actual que se mantiene para disminuir el riesgo de lesión tanto micro como macrovascular según la asociación americana de diabetes.

Es importante señalar que al grupo de pacientes controlados adecuadamente pertenecieron el 46% de los pacientes con glicemias medias dentro de parámetros aceptables para el estudio. Este grupo del 47% presentaron anemia atribuidas a causas multifactoriales, ya que la mayor parte de ellos tenían clearance de creatinina no catalogados dentro de rangos de enfermedad renal crónica, además vale recalcar que su promedio de edad al diagnóstico fue de 62 años, un factor que puede influenciar claramente en su pronóstico, adherencia al tratamiento y daño renal.

Un grupo de estudio en la universidad de Seul observó durante un seguimiento promedio de seis años, en pacientes que no tenían daño renal y lograron adecuado control que tan sólo el 2% demostró progresión a un daño renal crónico.(2) Dato no acorde con nuestros

resultados, ya que si bien los pacientes con adecuado control la mayor parte desarrolla deterioro de la función renal (Gráfico 1), este deterioro no es en similar magnitud a los que no se controlaron adecuadamente en este período de seguimiento.

Según la asociación americana de enfermedad renal el control de la glicemia en pacientes diabéticos puede mejorar su pronóstico, sin embargo los beneficios de un óptimo control en este tipo de pacientes no se relaciona con la ausencia de daño renal.(1,4) Corroborando los hallazgos de que las personas con diabetes tipo dos progresan a enfermedad renal independientemente del control de su diabetes, y el control estrecho podría solamente enlentecer este daño.(3)

Posterior a los ocho años de seguimiento se pudo observar que en nuestro grupo bien controlado los valores de hemoglobina se mantuvieron en similares parámetros, señalando que esta no se vio afectada por la lenta progresión del daño renal que existió. Corroborando la información de que es una anemia de origen multifactorial que no se influenció por la diabetes.

En Nuestro grupo de pacientes no controlados (gráfico 2), se incluyó a todos los pacientes con hemoglobina glicosilada mayor de 7%. Este grupo tuvo una glucosa de inicio promedio de 258mg/dl con una anemia más marcada en 12.8mg/dl y una edad de inicio significativamente menor con 55 años. La función renal fue parecida en ambos grupos con 86ml/min. La hemoglobina glicosilada al inicio fue en promedio de 10.3 por ciento

En un estudio publicado en los últimos seis meses por la Universidad de Oxford ellos señalan que el grupo que tuvo una presentación a edades más tempranas fue el grupo que inició con hemoglobinas glicosiladas más altas y con una diabetes de más difícil control(2), un dato corroborado en nuestro grupo de pacientes.

Posterior los ocho años en el grupo de pacientes mal controlados se evidenció que sus niveles de glucosa se mantuvieron sobre 200mg/dl, sus niveles de hemoglobina no variaron señalando también una posible causa de origen multifactorial más no influenciada por el daño renal.

A diferencia del grupo de bien controlados La función renal sufrió un deterioro mayor, con una velocidad de progresión casi duplicada. Una disminución de clearance de casi 20 puntos señalando un mayor compromiso renal cuando las cosas no mantienen adecuado control.

Además de esto el grupo de no controlados iniciaron con hemoglobinas glicosiladas altas sin embargo a pesar del mal control los niveles de hemoglobina glicosilada disminuyeron mientras los niveles de glicemia capilar se mantuvieron elevados y la progresión del daño renal fue más acentuada. De esta manera proponemos que hemoglobina glicosilada no se relaciona con el buen o mal control de la diabetes en pacientes que desarrollan daño renal.

La hemoglobina glicosilada estuvo en un promedio de 8.7 por ciento, no acorde con sus glicemias valoradas, Incluso aparentando una estabilización de la enfermedad a pesar del marcado deterioro renal

La asociación entre progresión de diabetes mellitus y daño renal está bien establecida, sin embargo varios autores sugieren que los niveles de hemoglobina glicosilada pueden ser un factor predictor del daño renal.(2,5,6,38,42,43)

Una proyección aproximada según el estudio UKPDS señala que la progresión desde el diagnóstico hasta llegar a microalbuminuria, de la microalbuminuria a la macroalbuminuria, y de la macro albuminuria a elevación de niveles de creatinina en sangre fue de 2, 2.8, y 3% respectivamente. (7,35,44,47,48)

En este mismo modelo se señala que el tiempo para el desarrollo de cada una de estas complicaciones desde un paciente sin patología de base además de la diabetes, se requieren aproximadamente 19,11, y 10 años desde el diagnóstico de nefropatía, microalbuminuria, y macrohematuria respectivamente.

Tomando cuenta estos datos se observa que pesar de que nuestros pacientes fueron identificados dentro del rango más bajo de edad promedio para diabetes tipo 2, seguimos realizando estos diagnósticos con casi 10 a 20 años de retraso, Enfrentándonos de esta manera a complicaciones ya presentes que pudieron haberse evitado con muchos años de anterioridad.

Se debe recordar además quienes tienen diabetes tipo dos y se detecte microalbuminuria, particularmente aquellos con buen control glicémico, presentan una regresión de la misma. (8,57,68,69)

Lo que particularmente llama la atención en nuestro grupo son los pacientes que fueron mal controlados durante la evolución de su enfermedad. Los valores de hemoglobina glicosilada

no reflejan su control al momento del seguimiento. Se puede evidenciar que pesar del deterioro renal secundario a la diabetes mal controlada los niveles de hemoglobina glicosilada continúa en descenso Sin reflejar los niveles reales de los controles capilares de sus glicemias.

Esto se explica ya que en pacientes con enfermedad renal crónica terminal algunos factores pueden alterar la supervivencia del glóbulo rojo hasta una reducción de su vida media de un 20 a 50% de lo normal, el uso de hierro, eritropoyetina, uremia, la necesidad de transfusiones, todos ellos contribuye a la difícil valoración de sus resultados.(33,56,66,78,99,106) El uso de hierro y eritropoyetina estimula la producción de formas jóvenes de glóbulos rojos provocando de tal manera una reducción importante e inmediata de los niveles de hemoglobina glicosilada, alterando el status glicemico. Además durante los períodos de uremia se forma la hemoglobina carbamilitada que interfiere con los ensayos para la medición del hemoglobina glicosilada, en la mayor parte de las veces sobrestimando sus valores.(33,45,46,78,112,115,118)

En nuestra última parte del análisis observamos que no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,59$) entre la diferencia de promedios calculada entre los grupos con y sin daño renal. Señalando que a pesar de presentar importantes variaciones en las glicemias capilares el control metabólico los valores de HbA1c no refleja las mismas en el grupo con daño renal. En la Gráfica 8 se puede observar la total dispersión de los datos relacionados entre los valores de glicemia capilar y HbA1c en pacientes nefrópatas, señalando de esta manera que no deberían utilizarse como un método de seguimiento en este tipo de pacientes.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

Las características demográficas de nuestra población no variaron significativamente entre género. No se evidenció mayor prevalencia de diabetes tipo dos en hombres o mujeres.

Los pacientes que presentaron un mejor control tuvieron un promedio de edad aproximado de 62 años, al contrario de los pacientes que presentaron un control de su diabetes más complicado tuvieron un promedio de edad de 55 años. Señalando que la edad más temprana al momento del diagnóstico implica un control más difícil

La nefropatía en un paciente diabético se desarrolla muchos años antes de su diagnóstico. La diferencia de su progresión depende de los controles Adecuados de las glicemias durante su enfermedad

La progresión del deterioro renal se duplica en los pacientes con mal control metabólico señalando a su vez un mal pronóstico y un aumento de la morbimortalidad cardiovascular que esto implica.

La hemoglobina glicosilada es un buen parámetro de control para pacientes diabéticos quienes presentan lesión renal en estadios iniciales.

En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, la hemoglobina glicosilada no es un buen parámetro de control metabólico con respecto a su diabetes.

La anemia desarrollada en la progresión de la diabetes y daño renal parece no ser uno de los factores principales en los falsos valores de hemoglobina glicosilada.

CAPÍTULO VI

RECOMENDACIONES

Implementar nuevos métodos de seguimiento para pacientes diabéticos con nefropatía crónica como son la fructosamina o albúmina glicosilada en pacientes que no tengan interferencia para su uso.

La prevención, diagnóstico oportuno y seguimiento adecuado continúan siendo las mejores herramientas para la prevención de daño renal.

La educación a pacientes, en especial a los de diagnóstico a edades tempranas, son una herramienta esencial para el seguimiento y para establecer un pronóstico adecuado en pacientes con diabetes.

El manejo cuidadoso de los diversos métodos de la valoración de la función renal pueden ayudarnos a los médicos a no prescribir métodos de reemplazo de función renal a edades muy tempranas con las consecuencias económicas, sociales y psicológicas críticas para nuestros pacientes

BIBLIOGRAFIA

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification . Am J Kidney Dis 2002 ; 39 (2Suppl 1) : S1 – 266
2. Klein R , Klein BE , Moss SE , Cruickshanks KJ , Brazy PC : The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes . diabetes Care 1999 ; 22 : 743 – 751
3. A .Shankar1,R.Klein , Association Between Glycosylated Hemoglobin Level and 16-Year Incidence of Chronic Kidney Disease in Type 1 Diabetes, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115: 203 – 206
4. Cho SJ, Roman G, Yeboah F, Konishi Y. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective. Curr Med Chem 2007;14:1653–71.
5. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. J Biol Chem 1983;258:6142–6
6. Koyama H, Sugioka N, Uno A, Mori S, Nakajima K. Effects of glycosylation of hypoglycaemic drug binding to serum albumin. Biopharm Drug Dispos 1997;18: 791–801

7. Reed P, Bhatnagar D, Dhar H, Winocour PH. Precise measurement of glycosylated serum albumin by column affinity chromatography and immunoturbidimetry. *Clin Chim Acta* 1986;161:191–9.
8. Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–100
9. Ronald Pyrama^{a,b}, Abhishek Kansara^a, Chronic kidney disease and diabetes, *Maturitas* 71 (2012) 94– 103
10. Center for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet; 2007. http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf, last accessed October 24, 2011.
11. Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2009;150:604–12.
12. Levey A, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47.
13. Hasslacher C, Wolfrum M, Stech G, et al. Diabetic nephropathy in type II diabetes: effect of metabolic control and blood pressure on its development and course. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:1445–9.
14. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, et al. Main risk factors for nephropathy in Type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998;158:998–1004.
15. Williams M. The goal of blood pressure control for prevention of early diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rep* 2011;11:323–9.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood–glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
17. Alwakeel J, Isnani A, Alsuwaida A. Factors affecting the progression of diabetic nephropathy and its complications: a single-center experience in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2011;31:236–42.

18. Goldschmid M, Domin W, Ziemer D, et al. Diabetes in Urban African-Americans. II. High prevalence of microalbuminuria and nephropathy in African-Americans with diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:955–61.
19. Rossing K. Progression and remission of nephropathy in type 2 diabetes: new strategies of treatment and monitoring. *Dan Med Bull* 2007;54:79–98.
20. Goldschmid M, Domin W, Ziemer D, et al. Diabetes in Urban African- Americans. II. High prevalence of microalbuminuria and nephropathy in African-Americans with diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:955–61.
21. Varghese A, Deepa R, Rema M, et al. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes centre in southern India. *Postgrad Med J* 2001;77:399–402.
22. Mogensen C. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356–60.
23. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000;49:476–84.
24. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, et al. High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1161–7.
25. Luft F. Microalbuminuria and essential hypertension: renal and cardiovascular implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:553–7.
26. Marshall S, Alberti K. Comparison of the prevalence and associated features of abnormal albumin excretion in insulin-dependent and non-insulindependent diabetes. *QJM* 1989;70:61–71.
27. Adler A, Stevens R, Manley S, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–32.
28. Haire-Joshu D, Glasgow R, Tibbs T. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887–98.
29. Jacobsen P. Preventing end stage renal disease in diabetic patients-genetic aspect (part I). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005;6:1–14.

30. Mooyaart AL, Valk EJ, van Es LA, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetologia* 2011;54:544–53.
31. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32:64–78.
32. Schmitz A, Hansen H, Christensen T. Kidney function in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients, before and during treatment. *Diabetologia* 1989;32:434–9.
33. Palmisano J, Lebovitz H. Renal function in black Americans with type II diabetes. *J Diabet Complicat* 1989;3:40–4.
34. Chaiken R, Eckert-Norton M, Bard M, et al. Hyperfiltration in African-American patients with type 2 diabetes. Cross-sectional and longitudinal data. *Diabetes Care* 1998;21:2129–34.
35. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, et al. Renal disease and hypertension in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999;55:1–28.
36. Fioretto P, Stehouwer C, Mauer M, et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;4:233–6.
37. Friedman E. Advanced glycation end-products in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl. 3):1–9.
38. Ohshiro Y, Lee Y, King G. Mechanism of diabetic nephropathy: role of protein kinase-C activation. *Adv Stud Med* 2005;5:S10–9.
39. Dronavalli S, Duka I, Bakris G. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:444–52.
40. Nishimura C, Saito T, Ito T, et al. High levels of erythrocyte aldose reductase and diabetic retinopathy in NIDDM patients. *Diabetologia* 1994;37:328–30.
41. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, et al. Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 1993;16:789.
42. Leehey D, Singh A, Alavi N, et al. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:S93–8.

43. Schmieder R, Bakris G, Weir M. Telmisartan in incipient and overt diabetic renal disease. *J Nephrol* 2011;24:263–73.
44. Brewster U, Perazella M. The renin–angiotensin–aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116:263–72.
45. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in Type 2 diabetic db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1711–22.
46. Mehdi U, Toto R. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009;32:1320–6.
47. Keith D, Nichols G, Gullion C. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659–63.
48. Kalra P, Collier T, Cowie M, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet* 2003;362:211–2.
49. Foley R, Murray A, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489–95, doi:10.1681/ASN.2004030203.
50. Fried L, Shlipak M, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364–72.
51. Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals—the HUNT II study. *Arch Intern Med* 2007;167:2490–6.
52. Lopez I, Rodriguez-Ortiz M, Yolanda Almaden Y, et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011;80:475–82.
53. Russo D, Battaglia Y. Clinical significance of FGF-23 in patients with CKD. *Int J Nephrol* 2011, doi:10.4061/2011/364890. Article ID 364890.

54. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:2432–9.
55. Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2433–8.
56. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:428–38.
57. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term effects of ACE inhibition on development of nephropathy in diabetes mellitus Type II. *Kidney Int* 1994;45:S161–4.
58. Sanjay S, Annigeri R, Seshadri R, et al. The comparison of the diuretic and natriuretic efficacy of continuous and bolus intravenous furosemide in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2008;13:247–50.
59. Rahman M, Smith M. Chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1998;158:1743–52.
60. Coladonato J. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11 (Suppl. 2)):S107–14.
61. Sellares L, Ramirez T. Management of hyperphosphatemia in dialysis Patients: role of phosphate binders in the elderly. *Drugs Aging* 2004;21:153–65.
62. Rigas K, Elisaf M. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;34:185–202

Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 310:341.

Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *N Engl J Med* 1984; 310:384.

Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25:275.

Svendsen PA, Lauritzen T, Søgaard U, Nerup J. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982; 23:403.

Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50:2239.

1. Service FJ. Correlation between glycaemia and glycaeted hemoglobin. *Compr Ther*. 1990; 16(1): 33-40
69. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008;73:1062–8.
70. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem* 1983;258:6142–6.
71. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Influence of age and nutritional status on glycated albumin values in hemodialysis patients. *Intern Med* 2009;48:1495–9.
72. Koga M, Murai J, Saito H, Matsumoto S, Kasayama S. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: study on non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:163–7.
73. Koga M, Kasayama S, Kanehara H, Bando Y. CLD (chronic liver diseases)-HbA1C as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:258–62.
74. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Influence of proteinuria on glycated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2011;50:23–9.
75. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:896–903.
76. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J* 2008;55:503–7

77. Koga M, Murai J, Saito H, et al. Glycated albumin levels are higher relative to glycated haemoglobin levels in gastrectomized subjects. *Ann Clin Biochem* 2010;47:39–43
78. Yamada S, Inaba M, Shidara K, et al. Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sci* 2008;83:516–9.
79. Cohen G, Rudnicki M, Walter F, Niwa T, Horl WH. Glucose-modified proteins modulate essential functions and apoptosis of polymorphonuclear leukocytes. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1264–71.
80. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie* 2011;93:645–58.
81. de Souza Pinto R, Castilho G, Paim BA, et al. Inhibition of macrophage oxidative stress prevents the reduction of ABCA-1 transporter induced by advanced glycated albumin. *Lipids* 2012;47:443–50.
82. Bala K, Gomes J, Gohil NK. Interaction of glycated human serum albumin with endothelial cells in a hemodynamic environment: structural and functional correlates. *Mol Biosyst* 2011;7:3036–41.
83. Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol* 2008;45:1–16.
84. Lu L, Pu LJ, Xu XW, et al. Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2007;40:810–6.
85. Pu LJ, Lu L, Shen WF, et al. Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Circ J* 2007;71:1067–73.

86. Weykamp CW, Penders TJ, Siebelder CW, Muskiet FA, van der Slik W. Interference of carbamylated and acetylated hemoglobins in assays of glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography, and enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1993;39:138–42.
87. Fluckiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH. Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med* 1981;304:823–7.
88. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 2007;46:807–14.
89. Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, et al. Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:278–83.
90. Williams ME, Lacson Jr E, Teng M, Ofsthun N, Lazarus JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006;70:1503–9.
91. Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, et al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1635–43.
92. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007;30:1049–55.
93. Li Q, Pan JM, Ma XJ, et al. Combined utility of hemoglobin A1c and glycated albumin in diabetic screening. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91:1813–6.
94. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem* 1987;33:2153–63.
95. Schleicher ED, Olgemoller B, Wiedenmann E, Gerbitz KD. Specific glycation of albumin depends on its half-life. *Clin Chem* 1993;39:625–8.
96. Mosca A, Carenini A, Zoppi F, et al. Plasma protein glycation as measured by fructosamine assay. *Clin Chem* 1987;33:1141–6.
97. Lamb E, Venton TR, Cattell WR, Dawnay A. Serum glycated albumin and fructosamine in renal dialysis patients. *Nephron* 1993;64:82–8.

98. Coronel F, Macia M, Cidoncha A, et al. Fructosamine levels in CAPD: its value as glycemic index. *Adv Perit Dial* 1991;7:253–6.
99. Browner WS, Pressman AR, Lui LY, Cummings SR. Association between serum fructosamine and mortality in elderly women: the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1999;149:471–5.
100. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33e42.
101. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1998
102. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31e41.
103. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461e470.
104. Levy AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604e612.
105. T.S. Dharmarajan MD, FACP, AGSF, Chronic Kidney Disease Staging in Nursing Home and Community Older Adults: Does the Choice of Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease Study, or the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Initiative Equations Matter? *JAMDA* 13 (2012) 151e155
106. Rajiv Agarwala, b Robert P. Light, Relationship between Glycosylated Hemoglobin and Blood Glucose during Progression of Chronic Kidney Disease, *Am J Nephrol* 2011;34:32–41 DOI: 10.1159/000328737
107. Dluhy RG, McMahon GT: Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630–2633.
108. Nathan DM: The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med* 1996; 124: 86–89.

109. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V: A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. *JAMA* 1996; 276: 1246–1252.
110. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH: Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 297–307.
111. Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R: Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 994–1001.
112. Holden JE, Kelley K, Agarwal R: Analyzing change: a primer on multilevel models with applications to nephrology. *Am J Nephrol* 2008; 28: 792–801.
113. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R: Glycosylated hemoglobins: an index of red cell survival. *Blood* 1982; 59: 1348–1350.
114. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Horkko S, Barnard J, Reynolds WF, Topol EJ, DiDonato JA, Hazen SL: Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med* 2007; 13: 1176–1184.
115. Fluckiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH: Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med* 1981; 304: 823–827.
116. Hammouda AM, Mady GE: Correction formula for carbamylated haemoglobin in diabetic uraemic patients. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 115–119.
117. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, Calles-Escandon J, Russell GB, Freedman BI: Comparison of glycated albumin and hemoglobin A_{1c} levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73: 1062–1068.
118. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y: Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 896–903.
119. Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, Cardona CY, Peacock TP, Byers JR, Russell GB, Stratta RJ, Bleyer AJ: Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 31: 375–379.

120. Cordeiro AC, Carrero JJ, Barany P, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P: Influence of erythropoiesis-stimulating agents on glycosylated hemoglobin in nondiabetic kidney diseases at the start of dialysis. *Am J Nephrol* 2011; 33: 17–24.