

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE MEDICO
INTERNISTA

“Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) como Predictor de Deterioro en la
Función Renal de Pacientes Diabéticos Tipo 2 que Acuden a la
Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo
Hasta Noviembre 2012”

AUTOR:

DR. JAIME FERNANDO NARANJO SALTOS

DIRECTOR: DR. ALBERTO CASTILLO

QUITO, 2013

AGRADECIMIENTO

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo cuna de ciencia, compromiso y humildad, a los maestros y a los amigos que en sus terrenos se cultivan.

DEDICATORIA

A Ana Paula, luz que riega mis sentidos.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO	I
DEDICATORIA	II
TABLA DE CONTENIDOS	III
1. RESUMEN	IV
2. INTRODUCCION	1
3. MARCO TEORICO	2
3.1 Diabetes Mellitus. Aspectos Generales y Epidemiología	2
3.2 Glicosilación, Aspectos Bioquímicos y Clínicos	3
3.3 Utilidad de la HbA1c en Nefropatía Diabética	5
4. RESULTADOS	7
4.1 Frecuencias Epidemiológicas	7
4.2 Perfiles de Control Metabólico	7
4.3 Modelos de Evolución del Daño Renal	8
5. DISCUSION	12
6. CONCLUSIONES	14
7. REFERENCIAS	15

CAPITULO 1

1. RESUMEN

Este estudio realizado en pacientes diabéticos ambulatorios busca encontrar la asociación entre diferentes variables clínicas relevantes tanto al momento del diagnóstico, en su seguimiento como en el manejo clínico crónico; y la incidencia y progresión de nefropatía diabética. Se utilizaron elementos de control clínico como la Edad de inicio de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Glucosa plásmica, Creatinina plasmática y la estimación del Filtrado Glomerular mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, Hemoglobina, Hemoglobina Glicosilada (HbA1c). La toma de decisiones en una consulta ambulatoria basadas en valores de HbA1c, por mecanismos fisiopatológicos y bioquímicos, se mantienen en controversia en poblaciones de nefrópatas, la exactitud en la predicción en sujetos sin afectación renal no posee las mismas características cuando el grado de filtrado glomerular cae bajo los 60 ml/min y menos aún en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se desestima la utilidad de la HbA1c como un buen marcador de control y mucho menos aún de pronóstico de deterioro de la función renal en pacientes diabéticos con valores de clearance de creatinina menores a 65ml/min y se estimula al empleo de otras opciones de seguimiento como la brecha de Glicosilación (Gap HbA1c), las proteínas de glicosilación no enzimática de tipo extracelular como la Albúmina glicosilada (AG) o la Fructosamina.

CAPITULO 2

2. INTRODUCCION

La observación de que la Hemoglobina (Hb) en el eritrocito puede someterse a glicosilación progresiva acorde con la edad del eritrocito y que la tasa de glicosilación está relacionada directamente con la hiperglicemia llevó desde hace varios años al concepto de que niveles elevados en la Hemoglobina Glicosilada (HbA1) indica pobre control en pacientes diabéticos^{1,2}.

La Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), es un método globalmente aceptado para el control y monitoreo de los niveles de glucemia en pacientes con DM2^{3,4}. Muchos métodos de medición de este tipo de hemoglobina han sido desarrollados, sin embargo la mayoría son muy poco específicos⁵. La HbA1c se encuentra elevada en pacientes con daño renal crónico sin diagnóstico previo de DM 2^{6,7} y en fases 4 y 5 de nefropatía en cambio se ha visto una reducción de sus valores, por ello es que su valoración precoz 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 enfermedad^{8,9}.

En estadios de daño renal avanzado la HbA1c, debido al estado urémico, se promueven variaciones de su estructura molecular¹⁰, alteraciones en el metabolismo del hierro y ácido fólico^{11,12}, disminución de la vida media eritrocitaria¹¹, por lo tanto la utilidad de este marcador de control en pacientes diabéticos con nefropatía se mantiene en duda¹². Aún no se ha definido si el estricto control glicémico y su relación con HbA1c tenga efectos benéficos sobre el pronóstico de pacientes diabéticos con Enfermedad Renal Crónica, en especial aquellos sometidos a hemodiálisis^{13, 14}.

Una proporción importante de pacientes con DM2 desarrollan complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y cardiovasculares^{15, 16}. Dentro de los factores que han sido identificados para las complicaciones microvasculares quizás el control glicémico es el más importante^{15,16,17}. Existe amplia evidencia de que los niveles elevados a largo plazo de glucemia, clínicamente determinados por la A1c, influyen en el riesgo de desarrollo de enfermedad microvascular^{1,17}. Varios estudios han demostrado que una reducción de A1c en 2% reduce la incidencia de nefropatía en 54%¹⁸ y de retinopatía en 76%¹⁹. Por ello una evaluación adecuada de los niveles de A1c puede reflejar el grado de compromiso microvascular renal en busca de nuevos parámetros de control clínico a largo plazo^{20,21}.

CAPITULO 3

3. MARCO TEORICO

3.1 Diabetes Mellitus. Aspectos Generales y Epidemiología

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, de base genética, caracterizada por un déficit absoluto o relativo de secreción de insulina, que resulta esencialmente de la combinación de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y proteínas²². La organización Mundial de la Salud reconoce tres formas de diabetes mellitus: tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional, cada una con diferentes causas y con distinta incidencia. Varios procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes dependiendo del tipo que se trate^{22,23}.

El número de personas que padecen diabetes en América se estimó en 35 millones en el 2000, de las cuales 19 millones (54%) vivían en América Latina y el Caribe. Las proyecciones indican que en 2025 esta cifra ascenderá a 64 millones, de las cuales 40 millones (62%) corresponderán a América Latina y el Caribe^{23,24}. El estudio de la epidemiología de la DM2 se dificulta por la existencia de muchos casos subclínicos (entre 30 y 50% del total de casos en la mayoría de las poblaciones), gran variedad de regímenes terapéuticos (insulina, tratamiento oral, dieta, ejercicios o una combinación de estos), y un curso clínico con un desarrollo silente de complicaciones tardías^{24,25}. Entre un 20 y un 40% de la población de Centro América y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la DM2. La prevalencia en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%²⁶.

Ecuador, de acuerdo a datos del INEC, reporta una prevalencia de DM acorde con la población mundial, alrededor del 6%, sin embargo los datos de instituciones especializadas en la actualidad no van de la mano con estos valores, por lo que se cree que un subregistro importante juega con las estadísticas reales. Afecta a población en edad productiva y adultos mayores, repercute en el gasto público y es un factor superlativo en el incremento de discapacidades y dependencia de los pacientes a instituciones de cuidado permanente²⁷.

El impacto de la DM2, cada vez más prevalente, estimula a encontrar a nivel global los mecanismos más exactos y de fácil acceso para realizar un adecuado tamizaje, diagnóstico, seguimiento y control crónico, evitar complicaciones agudas y crónicas, y con esto; la dependencia social y económica en poblaciones mencionadas²⁸.

La elevación mantenida en las concentraciones de glucosa provoca cambios en las proteínas plasmáticas y tisulares determinando un estado proinflamatorio constante en el

paciente diabético, llegando a complicaciones microangiopáticas, pequeños vasos, particularmente de retina, glomérulo renal y neuropatía^{15,29}. Estas complicaciones ocasionadas por el metabolismo anormal debido a la diabetes se pueden retardar manteniendo un control metabólico adecuado, disminuyendo las altas concentraciones de glucosa plasmática, por lo que es útil conocer las diferentes variaciones glucémicas durante el mayor tiempo posible³⁰.

3.2 Glicosilación, Aspectos Bioquímicos y Clínicos

Es conocido que la glicosilación de varias proteínas está incrementada en pacientes diabéticos comparados con sujetos no diabéticos. Entre estas proteínas, la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), usada de forma general como estándar de oro para el control en el contexto clínico y en la actualidad como herramienta diagnóstica, adquiere relevancia cierta en la población sin afectación renal³¹.

Desde el punto de vista químico, la glicosilación consiste en la unión de grupos amino primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores, de los cuales la glucosa es el más abundante en el organismo. De esto se traduce que mientras mayor y más prolongada sea la hiperglucemia mayor es la reacción bioquímica^{31,32}.

La glicosilación consta de 3 etapas:

- La primera es la formación de la base de Schiff por contacto del azúcar reductor con la proteína en un tiempo corto de horas.
- En el segundo paso, por reordenamiento del compuesto anterior que es inestable, se forma el producto de Amadori que son cetoaminas más estables. La reacción de Amadori es reversible y ocurre en un tiempo aproximado de días a semanas.
- La interrupción del contacto del azúcar con la proteína en cualquiera de estas dos etapas produce la reversión completa del efecto.
- Posterior a esto se produce la reacción tardía de Maillard, irreversible y más lenta, en la que se forman los productos finales de la glicosilación no enzimática avanzada o AGEs de color amarronado, con estructura imidazólica, pirrólica y otras (iminas, furanos, piridinas, etc)³³.

En condiciones fisiológicas la formación de productos avanzados de la glicosilación depende por un lado, de la concentración de azúcares reductores, y por el otro del tiempo de exposición de la proteína a los mismos (vida media de la proteína)^{31,32}. En proteínas

de recambio rápido, el proceso de glicosilación no enzimática no supera en general, las etapas iniciales (formación de la base de Schiff y eventualmente la del producto de Amadori), mientras que las de vida media larga llegan a formar los productos de glicosilación avanzada^{31,32,33}.

La HbA1c es una proteína transportadora de oxígeno dentro de los glóbulos rojos, se forma por la unión de la hemoglobina con la glucosa, dependiendo de las concentraciones crónicas del glúcido, es un producto de glicosilación no enzimática, donde la molécula de glucosa se une a la valina N-terminal de cada cadena β de la hemoglobina^{31,33}.

La glicosilación de la hemoglobina, de forma común, reflejada en el porcentaje de HbA1c, ha sido integrada al estándar de control glicémico en pacientes diabéticos por ya cerca de 25 años, su correlación con los valores plasmáticos de glucosa y la directa relación con el progreso de las complicaciones microvasculares la mantienen como un referente de evaluación rutinaria en la consulta clínica^{3,5,34}. Hay consenso que con un manejo intensivo y multifactorial se disminuyen las complicaciones crónicas micro y macrovasculares en más de un 50 %. Si bien las cifras objetivo de presión arterial, lípidos etc. están bien establecidas, no ha habido acuerdo en la meta de HbA1c, y muchas asociaciones científicas recomiendan cifras menores a 6.5% para lograr una mayor reducción de enfermedad aterosclerótica en el diabético^{35,36}. Estudios recientes han demostrado que un control glicémico más exigente, HbA1c <6.5%, no se asocia a mayor reducción en el riesgo cardiovascular que lo obtenido con HbA1c <7%, y produce 2-3 veces más hipoglicemia y tiene mayor riesgo de mortalidad especialmente en pacientes de mayor edad y con enfermedad cardiovascular previa³⁶.

Por otro lado varios estudios han puesto en duda la utilidad de la HbA1c en pacientes con patologías en que se encuentran alteradas la tasa de glicosilación, la disponibilidad y vida media de los eritrocitos así como las variaciones en la estructura molecular de la hemoglobina; por tanto, en estas condiciones la HbA1c no refleja con exactitud los valores reales de glucosa plasmática^{13,21,37,38}. La progresión de la afectación renal y su relación directa con el control glicémico en pacientes con varios años de diagnóstico de DM2 ha sido determinada en varios estudios a gran escala, sin embargo, el conjunto de elementos que intervienen en el manejo de pacientes con nefropatía ya instaurada mantiene controversias que recalcan en el pronóstico y la toma de decisiones en la práctica diaria^{39,40}.

3.3 Utilidad de la HbA1c en Nefropatía Diabética

El 20 a 30% de las personas con diabetes tipo 2 tiene daño renal al momento del diagnóstico. La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes que inician terapias de sustitución renal^{29,41}. En todo paciente con DM 2 al diagnóstico, se debe hacer una búsqueda intencionada de nefropatía a través de presencia de proteinuria como marcador de daño renal y la determinación de la función renal. Las anormalidades del sedimento urinario, principalmente hematuria y de las imágenes renales, pueden indicar también daño y son estudios complementarios a la búsqueda de proteinuria^{41,42}.

La creatinina plasmática aislada no es un buen indicador de función renal. La Velocidad de Filtrado Glomerular estimada (VFGe) desde el valor de la creatinina sérica es el mejor marcador actualmente disponible de laboratorio para el estudio de la función renal.

- Valores persistentes (presentes durante 3 ó más meses) de VFG <60 ml/min x 1.73 m² representa una pérdida de más de la mitad de la función renal normal del adulto y bajo este nivel aumenta la prevalencia de ERC.
- Valores de VFG 60 ml/min en presencia de alteraciones en el examen de orina indican enfermedad renal, ya sea como condición aislada o como manifestación de una enfermedad sistémica^{42,43}.

En la práctica clínica se utilizan ecuaciones de predicción que estiman la VFGe. Entre estas ecuaciones "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD)⁴⁴ y la de Cockcroft-Gault⁴⁵ son útiles y no hay variaciones significativas en cuanto a sus estimaciones⁴⁶.

La nefropatía diabética ve dentro de sus procesos fisiopatológicos implicadas ciertas condiciones químicas y clínicas que impiden la glicosilación correcta de la hemoglobina y por tanto la HbA1c no tiene la correlación casi perfecta y predictiva de los valores glucémicos promedio de las últimas 8 a 12 semanas como en los sujetos no nefrópatas⁴⁷. El nivel de HbA1c es influenciado de forma directa por la supervivencia eritrocitaria, su acortamiento, el uso de eritropoyetina, la anemia renal y estados permanentes de acidosis en pacientes nefrópatas, hacen que ésta sea independiente a los valores glucémicos promedio en dichos sujetos^{47,48,49,50}. Algunos estudios concluyen sobre la pobre relación entre estos parámetros y subrayan sobre la necesidad de encontrar nuevos elementos de evaluación de control crónico así como resolver si estas medidas pueden actuar como predictores de daño y progresión en complicaciones crónicas de la DM^{8,14,51,52}.

En los últimos años debido a esta discordancia entre los valores de glucosa plasmática y HbA1c, se han estudiado otros métodos de predicción de valores glucémicos que ayuden

con el control en especial de poblaciones con afectación renal, es así como la glicosilación de Albúmina (GA), el Gap o brecha de glicosilación y la Fructosamina pueden representar una respuesta a la controversia provocada por la HbA1c^{51,52,53,54}.

CAPITULO 4

4. RESULTADOS

4.1 Frecuencias Epidemiológicas

Se estudiaron 94 sujetos que asisten de forma regular a la Consulta Externa de Medicina Interna y que cumplían los criterios de inclusión para este estudio. El promedio de edad de los sujetos estudiados fue 58 años (Desviación Estándar SD 17,08) con una mínima de 19 años y una máxima de 96 años. De la muestra el 53.7% (n=51) fueron mujeres y 45.3% (n=43) fueron varones. Los varones tuvieron un promedio de duración de la enfermedad de 8.5 años, mientras que las mujeres tuvieron una duración promedio de 8.39 años de enfermedad. El porcentaje de pacientes con un tiempo de diagnóstico mayor a 5 años fue 34% (n=32) y con un tiempo menor de 5 años 66% (n=62).

4.2 Perfiles de Control Metabólico

El porcentaje de pacientes que al momento de su diagnóstico tuvieron valores de Hemoglobina en rangos de anemia fue 47.4% (n=44) y en rangos normales 52.6% (n=49). El control glucémico se determinó con valores de glucosa inferiores a 150 mg/dL debido a su correlación con los valores de HbA1c de 7%, el porcentaje de pacientes que al momento de diagnóstico tuvieron valores glucémicos controlados fue 46.8% (n=44), con una media de glucosa de 116 mg/dL (SD 20.10), HbA1c promedio de 10.02%, Clearance de Creatinina promedio de 88.5 ml/min (SD 50.6).

El porcentaje de sujetos con inadecuado control glucémico en la visita inicial fue 53.19% (n=50), la media de glucosa inicial fue 258.6 mg/dL (SD 247.5), HbA1c promedio de 10.38%, Clearance de Creatinina promedio de 86.15 ml/min (SD 54.22).

Al final del seguimiento el porcentaje de sujetos que tuvieron valores de glucosa con valores inferiores a 150 mg/dL fue 57.44% (n=54), con una media de glucosa 116.85 mg/dL (SD 20.09), HbA1c promedio de 8.23%, Clearance de Creatinina promedio de 73.49 ml/min (SD 61.5); mientras que el promedio de sujetos con valores glucémicos no controlados al final del seguimiento fue 42,55% (n=40), con un media de glucosa de 205.05mg/dL (SD 63.9), promedio de HbA1c de 8.71%, con un Clearance de Creatinina promedio de 60.03 ml/min (SD 29.27).

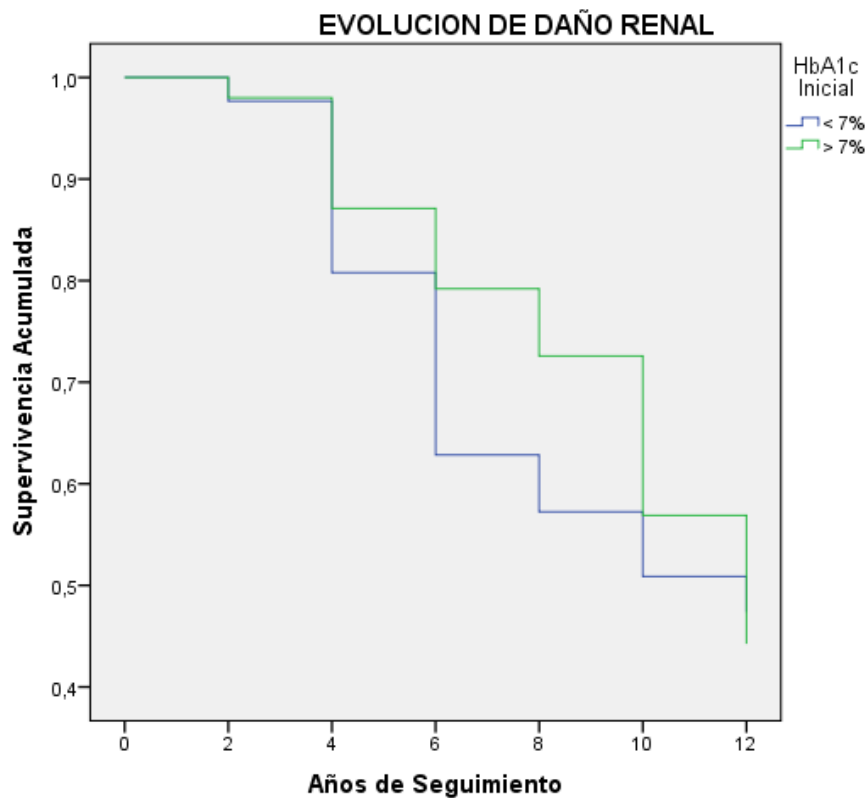
4.3 Modelos de Evolución del Daño Renal

Se dividió la totalidad de pacientes en dos subgrupos tomando en cuenta los valores de HbA1c tanto al inicio del seguimiento como en su último control en consulta externa, determinando de forma similar un valor de corte de 7%. El modelo de supervivencia aplicado determinó el promedio de pacientes con HbA1c inicial < 7% que progresaron a daño renal encontrando al final del seguimiento un 82% de afectación, en el grupo de pacientes con HbA1c inicial > 7% el promedio de compromiso de la función renal fue 89% y la diferencia de promedios con una p=0.81. (fig. 1 y tab. 1)

DAÑO RENAL RESPECTO A HbA1c INICIAL

<u>Controles de primer orden</u>	<u>Momento de inicio del intervalo</u>	<u>Número que entra en el intervalo</u>	<u>Número que sale en el intervalo</u>	<u>Número expuesto a riesgo</u>	<u>Número de eventos terminales</u>	<u>Proporción que termina</u>	<u>Proporción que sobrevive</u>	
<u>HbA1c INICIAL</u>	<u><7%</u>	<u>0</u>	<u>43</u>	<u>0</u>	<u>43</u>	<u>1</u>	<u>0.02</u>	<u>0.98</u>
		<u>2</u>	<u>42</u>	<u>3</u>	<u>40.5</u>	<u>7</u>	<u>0.17</u>	<u>0.83</u>
		<u>4</u>	<u>32</u>	<u>1</u>	<u>31.5</u>	<u>7</u>	<u>0.22</u>	<u>0.78</u>
		<u>6</u>	<u>24</u>	<u>3</u>	<u>22.5</u>	<u>2</u>	<u>0.09</u>	<u>0.91</u>
		<u>8</u>	<u>19</u>	<u>2</u>	<u>18</u>	<u>2</u>	<u>0.11</u>	<u>0.89</u>
		<u>10</u>	<u>15</u>	<u>1</u>	<u>14.5</u>	<u>1</u>	<u>0.07</u>	<u>0.93</u>
		<u>12</u>	<u>13</u>	<u>4</u>	<u>11</u>	<u>9</u>	<u>0.82</u>	<u>0.18</u>
	<u>>7%</u>	<u>0</u>	<u>50</u>	<u>0</u>	<u>50</u>	<u>1</u>	<u>0.02</u>	<u>0.98</u>
	<u>2</u>	<u>49</u>	<u>8</u>	<u>45</u>	<u>5</u>	<u>0.11</u>	<u>0.89</u>	
	<u>4</u>	<u>36</u>	<u>6</u>	<u>33</u>	<u>3</u>	<u>0.09</u>	<u>0.91</u>	
	<u>6</u>	<u>27</u>	<u>6</u>	<u>24</u>	<u>2</u>	<u>0.08</u>	<u>0.92</u>	
	<u>8</u>	<u>19</u>	<u>1</u>	<u>18.5</u>	<u>4</u>	<u>0.22</u>	<u>0.78</u>	
	<u>10</u>	<u>14</u>	<u>1</u>	<u>13.5</u>	<u>3</u>	<u>0.22</u>	<u>0.78</u>	
	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>9</u>	<u>8</u>	<u>0.89</u>	<u>0.11</u>	

FUENTE: Naranjo F. 2013



FUENTE: Naranjo F. 2013

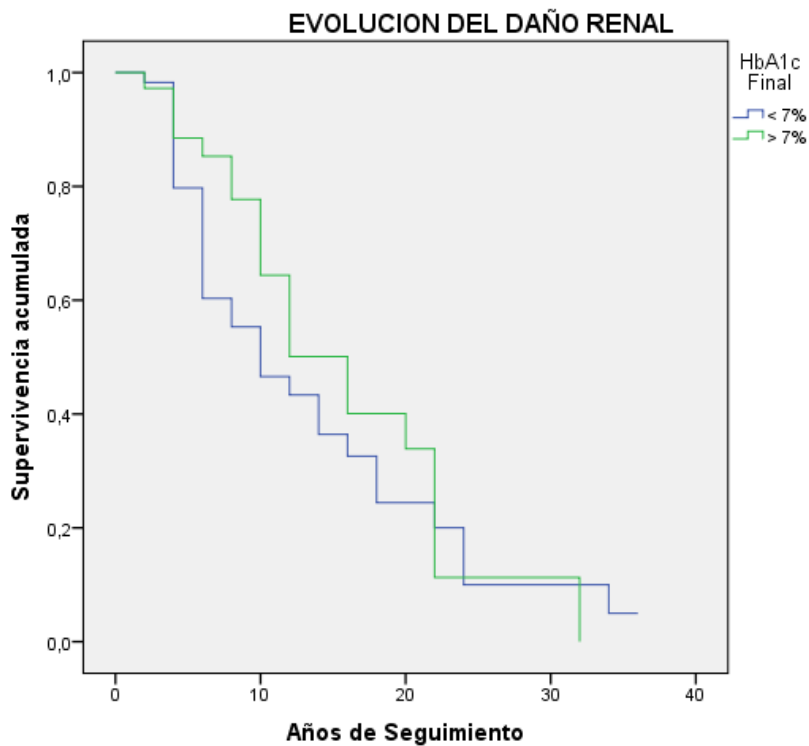
El modelo aplicado con el grupo de pacientes con HbA1c final < 7% determinó que el promedio de pacientes al final del seguimiento con compromiso de la función renal fue 91%, mientras que en el grupo de pacientes con HbA1c > 7% al final del seguimiento con daño renal fue 89% y la diferencia de promedios con una $p=0.8$. (fig. 2 y tab. 2)

**DAÑO RENAL RESPECTO A HbA1c
FINAL**

Controles de primer orden	Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive		
HbA1c FINAL	< 7%	0	58	0	58	1	0.02	0.98	
		2	57	8	53	10	0.19	0.81	
		4	39	4	37	9	0.24	0.76	
		6	26	4	24	2	0.08	0.92	
		8	20	2	19	3	0.16	0.84	
		10	15	1	14.5	1	0.07	0.93	
		12	13	1	12.5	2	0.16	0.84	
		14	10	1	9.5	1	0.11	0.89	
		16	8	0	8	2	0.25	0.75	
		18	6	0	6	0	0	1	
		20	6	1	5.5	5	0.91	0.09	
		>= 7%	0	36	0	36	1	0.03	0.97
			2	35	3	33.5	3	0.09	0.91
			4	29	3	27.5	1	0.04	0.96

6	25	5	22.5	2	0.09	0.91
8	18	1	17.5	3	0.17	0.83
10	14	1	13.5	3	0.22	0.78
12	10	0	10	0	0	1
14	10	0	10	2	0.2	0.8
16	8	1	7.5	0	0	1
18	7	1	6.5	1	0.15	0.85
20	5	1	4.5	4	0.89	0.11

FUENTE: Naranjo F.
2013



FUENTE: Naranjo F. 2013

Se seleccionaron los sujetos que al final del seguimiento desarrollaron fallo renal, separados en quienes al momento del control inicial tuvieron HbA1c > 7% y quienes mantenían valores < 7%; mediante modelos de regresión logística se intentaron establecer relaciones de causalidad con distintas variables, Edad, Peso, Años de

Diagnóstico, Valor de Glucosa Inicial; siendo de forma global no significativas ($p=0.738$) excepto la variable Peso que tuvo una $p=0,011$ con un intervalo de confianza (IC) entre 0.911 y 0.988. (tab. 3)

Regresión Logística-VARIABLES								
	B	E.I.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
EDAD	.026	.015	2.949	1	.086	1.027	.996	1.058
AÑOSDG	.012	.035	.116	1	.734	1.012	.946	1.083
PESO	-.053	.021	6.534	1	.011	.949	.911	.988
GLUCOSA INICIAL	-.003	.003	.982	1	.322	.997	.993	1.002
Constante	2.550	1.921	1.762	1	.184	12.806	-	-

FUENTE: Naranjo F. 2013

CAPITULO 5

5. DISCUSIÓN

El incremento de personas afectadas por enfermedades metabólicas, cada vez a edades más tempranas y con mayor compromiso de órganos diana ha alterado la concepción médica y científica sobre la enfermedad y su manejo, adquiriendo como personal de salud una visión preventiva y anticipada a los eventos fisiopatológicos que llegan a complicar a los portadores^{22,23,24}.

La asociación entre pobre control glucémico e incremento del filtrado glomerular ha sido bien establecido en etapas tempranas del desarrollo de DM⁵⁵, se ha demostrado además que es independiente del tipo de diabetes y persiste hasta estadios avanzados de deterioro renal^{56,57}.

El estudio presentado trató de identificar factores propios de los pacientes diabéticos para desarrollar nefropatía sin depender del control glucémico, elemento ya preestablecido como causante de daño y deterioro en el filtrado glomerular; así como determinar si la función renal y su progresión puede ser pronosticada con la fracción glicosilada de la hemoglobina en etapas iniciales y finales de DM debido a su generalización en el control de estos pacientes y su accesibilidad en el medio estudiado⁵⁸. El valor de HbA1c y su correlación con los valores de glucemias basales es una herramienta de control ambulatoria debido a que la fisiopatología de la glicosilación establece promedios con una correlación muy cercana a los valores glucémicos de 120 días⁴⁸, sin embargo estudios llevados a cabo en los últimos años para determinar su utilidad en diferentes poblaciones de pacientes diabéticos subestima su importancia en pacientes nefrópatas debido a varias hipótesis^{39,58}.

Existen datos contradictorios en cuanto a la relación entre HbA1c, glucemias basales y aclaramiento de Cr en pacientes con afectación renal, incluso el incremento en la tasa de glicosilación en pacientes en hemodiálisis no ha demostrado incremento de Hazard Ratios comparado con sujetos con valores menores de HbA1c, por otro lado pacientes con buen control glucémico determinado por HbA1c < 7.5% demostró que el tiempo y la tasa de progresión a daño renal era menor que los pacientes con pobre control o HbA1c > 7.5%^{21,59}.

En el grupo estudiado se encuentra una relación directa entre los valores de HbA1c con los promedios de glucemias basales en la población de pacientes con valores de filtrado glomerular normal, mientras que en los sujetos con afectación renal la correlación no es significativa y se establece de forma similar a otros estudios que la HbA1c parece no ser

una herramienta útil en el control de pacientes con afectación de la función glomerular. Se establece que el deterioro de función renal es independiente de los valores de HbA1c tanto la inicial como la de seguimiento, los análisis de regresión multivariada y de supervivencia demuestran que no existe una relación de causalidad y menos aún de pronóstico para determinar progresión de daño renal basados en la HbA1c. De forma no significativa se establece que el inicio la edad de inicio de DM es una variable de cuidado, al parecer un inicio a edades tempranas (< 55 años) es una variable independiente de progresión de deterioro en la función renal.

Variabes como el peso, un factor concluyente en las ecuaciones de predicción de función renal⁴⁵ es un componente significativo dentro del grupo en mención y por métodos de regresión logística creemos que su modificación es un predictor de deterioro del aclaramiento de Cr a largo plazo.

La búsqueda incesante de métodos que puedan predecir una inminente afectación de la función renal ha motivado que se elaboren ecuaciones y análisis de regresión multivariada sin tener un acercamiento real con la historia natural de la enfermedad^{44,45,46}. La ineffectividad de la HbA1c para control metabólico en pacientes con daño renal establecido hace que éste sea un elemento poco útil aunque bastante común y generalizado para dicho evento⁵³. Los modelos empleados traducen una disociación de la HbA1c con los valores glucémicos en las etapas terminales de enfermedad renal por lo que se desestima su uso y la generalización del mismo para control en pacientes diabéticos deberá sujetarse a quienes no tengan aún deterioro en la función de filtrado glomerular estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault o MDRD^{34,44,45,60}. Otras herramientas bioquímicas como la GA, la Fructosamina o la brecha de glicosilación pueden ser empleadas para control en pacientes diabéticos con deterioro de la función renal^{51,52,54,61,62}, sin embargo se necesitan nuevos estudios sobre su utilidad como métodos de predicción y pronóstico de nefropatía.

CAPITULO 6

6. CONCLUSIONES

Uno de los métodos útiles para control glucémico en pacientes diabéticos no nefrópatas es la HbA1c, sin embargo su utilidad en pacientes con daño renal no tiene la misma importancia.

Varios factores fisiopatológicos afectan la glicosilación de la hemoglobina en pacientes nefrópatas, entre ellos la vida media de los eritrocitos y el uso de eritropoyetina en fases terminales de enfermedad renal.

No se puede establecer un método de predicción eficaz para determinar el deterioro en la función renal en pacientes diabéticos con función renal conservada basados en las variaciones de HbA1c y en pacientes con compromiso renal se deberán nuevos métodos de control y predicción.

En el grupo estudiado la progresión de la enfermedad renal es independiente de los valores promedio de HbA1c y no existen diferencias significativas entre los grupos que inician con buen control glucémico y los que mantienen mal control a largo plazo, variables demográficas y fisiológicas parecen tener mayor repercusión en la función glomerular.

Se proponen nuevos elementos para control metabólico en pacientes nefrópatas como la Fructosamina o la Abúmina Glicosilada, sin embargo las ecuaciones de predicción de desarrollo de enfermedad renal aún requieren nuevos estudios y validación.

REFERENCIAS

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993
2. Jawa Ali, Kcomt Juanita, Fonseca Vivian. Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *The Medical Clinics of North America* 88, 1001-1036. 2004
3. Chujo K, Shima K, Tada H, Oohashi T, Minakuchi J, Kawashima S. Indicators for blood glucose control in diabetics with end-stage chronic renal disease: GHb vs. glycated albumin (GA). *J Med Invest* 53: 223-228, 2006.
4. Ansari A, Thomas S, Goldsmith D. Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 41: 523-531, 2003
5. Little R, Tennil AI, Rohlfing C, Wiedmeyer H, Khanna R, Goel S, Agrawal A, Madsen R, Goldstein D. Can Glycohemoglobin Be Used to Assess Glycemic Control in Patients with Chronic Renal Failure? *Clinical Chemistry* 48, No. 5, 2002
6. Engbaek F, Christensen E, Jeepersen B. Enzyme Immunoassay of Hemoglobin A1c: Analytical Characteristics and Clinical Performance for Patients with Diabetes Mellitus, with and without Uremia. *Clinical Chemistry* 35/1, 93-97. 1989
7. Dandona P, Fredman D, Moorhead JF. Glycosylated Haemoglobin in Chronic Renal Failure. *British Medical Journal* 1179. 1183-84. 5 May 1979.
8. Ansari A, Thomas S, Goldsmith D: Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 41:523–531, 2003
9. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141:929–937, 2004
10. Rigalleau Vincent, et al. Glucose Control Influences Glomerular Filtration Rate and Its Prediction in Diabetic Subjects. *Diabetes Care* 29:1491–1495, 2006
11. Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and Diabetic Kidney Disease: the case for transforming growth factor-beta as a key mediator. *Diabetes* 1995;44:1139-46
12. Oomichi T, et al. Impact of Glycemic Control on Survival of Diabetic Patients on Chronic Regular Hemodialysis. *Diabetes Care* 29:1496–1500, 2006

13. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, Ishimura E, Nishizawa Y: Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 24:909–913, 2001
14. Zheng CM, Ma WY, Wu CC, Lu KC, Glycated albumin in patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Chim Acta* May 10 2012 [Epub ahead of print]
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000
16. Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C: Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 38:S26–S29, 2001
17. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Hidaka H, Yoshino M, Shino T, Nagaoka Y, Takeguchi H, Iwasawa H, Tomaru R. Predialysis factors related to prognosis in type 2 diabetic patients on chronic dialysis in Japan. *Nephrology* 7:250–256, 2002
18. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 66:1596–1605, 2004
19. Neely KA, Quillen DA, Schachat AP, Gardner TW, Blankenship GW. Diabetic retinopathy. *The Medical Clinics of North America* 1998;82:847-76
20. Combe C, Deforge-Lasseur C, Caix J, Pommereau A, Marot D, Aparicio M. Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 8:412–418, 1993
21. Kalantar-Zadeh K, et al. A1C and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Diabetes Care* 30:1049–1055, 2007
22. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183–1197. 1997
23. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Informe de una consulta conjunta de expertos de la OMS/FAO, Ginebra, OMS, 2003 (serie de informes técnicos de la OMS, N°916)
24. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
25. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Resultados I Encuesta de Salud, Chile 2003. Disponible <http://epi.minsal.cl>

26. Solís CL, Aguirre ML, Godorecci S, et al. Prevalencia de Diabetes Mellitus en Chile. Revista ALAD 2008; Vol XVI(3). Disponible <http://revistaalad.com.ar/website/articulo.asp?id=67>
27. INEC, Gobierno de la República del Ecuador. Registro Estadístico de Defunciones en General, 2007
28. López G, Tambascia M, Rosas J, et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. Rev Panam Salud Pública 2007;22:12-20
29. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003; 63: 225–32.
30. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2007;30:162–172
31. Graf, H., Stummvoll, H.K., Schernthaner, G. & Miller, M.M. Glycosylated haemoglobin in renal failure. Diabetologia 1980; 19, 555-556.
32. Oimomi, M., Yoshimura, Y., Kawasaki, T., Kubota, S., Takagi, K & Baba, S. HemoglobinA1 properties of diabetic and uremic patients. Diabetes Care 1981; 4, 484-486.
33. Oimomi, M., Ishikawa,K., Kawasaki, T., Kubota, S., Yoshimura, Y. & Baba, S. Glycosylated hemoglobin in renal failure. Diabetologia 1981; 21, 163.
34. Cohen Robert, Smith Eric. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2008, 11:512–517
35. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2003;348:383-93.
36. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2008;358:2545-2559
37. Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. Blood 1982; 59:1348–1350.

38. Cohen RM, Ciruolo P, Palascak MB, et al. Red blood cell (RBC) survival differences among hematologically normal people with diabetes (DM) make a clinically important difference in HbA1c. [abstract]. *Diabetes* 2007; 56:A116
39. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. 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: 275–8.
40. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50: 2239–44
41. Agarwal R, Light RP. Relationship between glycosylated hemoglobin and blood glucose during progression of chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2011; 34: 32–41
42. New Zealand Guidelines Group. Evidence-based best practice guideline. Management of type 2 diabetes. December 2003
43. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud 2008. Guía Clínica Prevención de Enfermedad renal crónica. www.minsal.cl
44. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: 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* 130:461–470, 1999
45. Cockcroft DW, Gault HM: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31– 41, 1976
46. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, Chauveau P, Baillet-Blanco L, Beauvieux MC, Combe C, Gin H: Estimation of glomerular filtration rate in diabetic patients, Cockcroft or MDRD formula? *Diabetes Care* 28:838–843, 2005
47. Vos FE, Schollum JB, et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology* 17. 2012; 182–188
48. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Doyle TCA, Duffull SB, Walker RJ. Red blood cell survival in patients on long-term dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2011. [doi:10.1053/j.ajkd.2011.03.031, Epub ahead of print].
49. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, et al. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976; 57:1652–1659.
50. Smith RJ, Koenig RJ, Binnerts A, et al. Regulation of hemoglobin A1c formation in human erythrocytes in vitro. Effects of physiologic factors other than glucose. *J Clin Invest* 1982; 69:1164–1168.

51. Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, et al. Evidence for independent heritability of the glycation gap (glycosylation gap) fraction of HbA1c in nondiabetic twins. *Diabetes Care* 2006; 29:1739–1743.
52. Chalew SA, McCarter RJ, Thomas J, et al. A comparison of the glycosylation gap and hemoglobin glycation index in patients with diabetes. *J Diabetes Complications* 2005; 19:218–222
53. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995; 18: 440–7.
54. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin. Chem.* 1987; 33: 2153–63.
55. Remuzzi A, Viberti G, Ruggenenti P, Battaglia C, Pagni R, Remuzzi G: Glomerular response to hyperglycemia in human diabetic nephropathy. *Am J Physiol* 259: F545–F552, 1990
56. Vora JP, Dolben J, Williams JD, Peters JR, Owens DR: Impact of initial treatment on renal function in newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36:734 –740, 1993
57. Ahmad J, Singh M, Kumar S: Kidney functions in newly diagnosed type 2 diabetic patients: role of glycemc control. *J Assoc Physicians India* 50:882– 886, 2002
58. Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T et al. Assessing glycemc control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1137–42
59. Feldt-Rasmussen B: Is there a need to optimize glycemc control in hemodialyzed diabetic patients? *Kidney Int* 70:1392–1394, 2006
60. Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:163–167.
61. Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* 2010; 30: 72–9.
62. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y et al. Glycated albumin is a better glycemc indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: Effect of anemia and erythropoietin injection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 896–903

