



ARTÍCULOS ORIGINALES

UTILIDAD DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO INDICADOR DE LA FUNCIÓN RENAL EN ADULTOS MAYORES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS

USEFULNESS OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN AS AN INDICATOR OF KIDNEY FUNCTION IN DIABETIC AND NON-DIABETIC OLDER ADULTS

Maestro en Ciencias Alberto González Pedraza Avilés* Médico Familiar Jesús Valdez Gaona** Médico Familiar Oscar Acevedo Giles*** Enfermera Especializada María Elena Ramírez Martínez*** Médico Familiar Efrén Raúl Ponce Rosas*

RECIBIDO: 27/08/15

ACEPTADO: 07/10/15

RESUMEN

OBJETIVOS: Correlacionar el grado de funcionalidad renal de acuerdo a la clasificación de K-DOQUI con el control glucémico a través del porcentaje de hemoglobina glucosilada y de glucosa sérica, en adultos mayores diabéticos del módulo de diabetes, y comparar los resultados con los pacientes no diabéticos del módulo Gerontológico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron dos grupos: El primero conformado por diabéticos del módulo de diabetes, y el segundo por no diabéticos del módulo de gerontología. Muestreo no probabilístico por conveniencia en adultos mayores de 60 años y más, se aplicó ficha de identificación, se envió al laboratorio para toma de productos, y se determinó funcionalidad renal en función del Grado K-Doqui. Se utilizaron pruebas de U de Mann Whitney, t de student para muestras independientes, Chi cuadrada y correlación de Spearman, nivel de significancia 0.05, programa estadístico SPSS v 18.

RESULTADOS: El total fue de 240 pacientes, Para funcionalidad renal; nueve pacientes del módulo de diabetes presentaron estadio 4, por seis del módulo gerontológico. ($p=0.455$). Para el control glucémico por hemoglobina glucosilada, el promedio para el módulo de diabetes 6.8%, y para módulo gerontológico 6.2%, ($p=0.000$). Al asociar función renal y control glicémico por hemoglobina glucosilada, se obtuvo asociación directa con significancia estadística para el módulo de diabetes ($p=0.002$), mientras que para el módulo gerontológico no se presentó dicha asociación ($p=0.118$).

* Subdivisión Medicina Familiar. División Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

** Médico Familiar. Alumno Curso de Alta Especialidad en Gerontología Médica.

*** Módulo de Diabetes. Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado. (ISSSTE).

Trabajo desarrollado en: Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez" Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. (ISSSTE). Delegación Coyoacán. México, D.F. Autor de correspondencia: M en C. Alberto González Pedraza Avilés. Calle Oriental #10. Esquina Tepetlapa. Col. Alianza Popular Revolucionaria. Delegación Coyoacán. C.P. 04800. México, D.F. Tel 56840763, 56843277. Fax: 56840763. Correo electrónico: albemari@unam.mx

CONCLUSIONES: A diferencia del grupo control, para el grupo de diabéticos se obtuvo asociación directa entre control glicémico y daño renal, aunque su correlación fue baja.

FRASES CORTAS CLAVE: Hemoglobina glucosilada, Índice K-Doqui, función renal, adultos mayores, control glicémico.

ABSTRACT

OBJECTIVE: *To correlate the renal functionality degree according to K-DOQUI classification with the glycemic control through the percentage of glycosylated hemoglobin and serum glucose, in elder diabetic from the diabetes module and to compare it with the non-diabetic patients from the gerontological module.*

MATERIAL AND METHODS: *Two groups were included, the first one consisting of diabetics from the diabetes module, the second one of non-diabetics from the gerontological module. No probabilistic of convenience sample in adults over 60 years, an identification card was applied, it was sent to the clinic's laboratory for taking products and determine the renal functionality based on the patients K-DOQUI degree. U Man Whitney, t Student for independent samples, Square Xi, and Spearman correlation were used. Significance level 0.05 Statistical Program SPSS 18 V.*

RESULTS: *240 total patients. For renal functionality 9 patients from the diabetes module presented stage 4, by 6 patients from the gerontological module ($p=0.455$). For glycemic control of glycosylated hemoglobin the average for diabetes module was 6.8%, and 6.2% for gerontological module ($p=0.000$). While associating the renal function and glycemic control of glycosylated hemoglobin, a direct association was obtained, with a statistical significance for the diabetes module ($p=0.002$). For the gerontological module there was no association ($p=0.118$).*

CONCLUSIONS: *Unlike the control group, for the non-diabetic group a direct association between glycemic control and kidney failure was obtained, though its correlation was low.*

KEY SHORT PHRASES: *Glycosylated Hemoglobin, K-DOQUI index, renal function, elderly, glycemic control.*

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por un estado de hiperglucemia crónica que conduce, entre otras manifestaciones, a un envejecimiento prematuro y acelerado, tanto de la piel como de órganos internos. Se ha demostrado que los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), en los estados de alteración del metabolismo de los carbohidratos subclínicos, (intolerancia a los carbohidratos y glucemia de ayuno alterada), son un fuerte predictor de complicaciones aun entre los pacientes no diabéticos.¹

El estudio de la DCCT (Diabetes Control and Complications Trials) refiere que aunque no se ha encontrado un

cierto nivel de HbA1c que garantice una protección absoluta de las complicaciones tardías, existen varios trabajos que al menos, para algunas de las complicaciones como la retinopatía y nefropatía diabética, sugieren que existiría un “nivel crítico” que correspondería a una HbA1c superior a 8%, a partir del cual el riesgo sería muy elevado. Lo recomendable es un nivel menor de 7%.²

Según la Asociación Canadiense de Diabetes, un valor de HbA1c menor a 6.5% en pacientes con diabetes tipo 2 puede ser considerado ideal para disminuir el riesgo de nefropatía, sin embargo, debe valorarse igualmente el riesgo de hipoglucemia en estos pacientes.³

En relación a la utilidad de la hemoglobina

glucosilada como indicador de la función renal, en un estudio realizado en el Instituto de Diabetes y Obesidad en Hong Kong, se examinó la asociación de hemoglobina glucosilada con la variabilidad de la enfermedad renal incidente crónica (ERC), en una cohorte prospectiva de pacientes con diabetes tipo 2, durante un seguimiento de 7,2 años. El 19,7% desarrollaron a ERC, los pacientes que progresaron a ERC tuvieron mayor media de HbA1c frente a los que no progresaron. 4

El estudio RIACE (The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events) correlacionó la HbA1c y la tasa de filtración glomerular (TFG) (determinada por la concentración de creatinina sérica, el sexo y la edad), en 86 pacientes diabéticos con disfunción renal sin diálisis en cuatro grupos de pacientes: grupo 1: $n = 30$, $EGFR \geq 60$ ml/min/1.73 m (2), grupo 2: $n = 30$, $TFG < 60$ ml/min/1.73 m (2) pero ≥ 30 ml/min/1.73 m (2), Grupo 3 $n = 13$, $eGFR < 30$ ml/min/1.73 m (2), pero $15 \geq$ ml / min/1.73 m (2) y el grupo 4 $n = 13$, $TFGe < 15$ ml/min/1.73 m (2), sin hemodiálisis. Los resultados reportaron diferencias estadísticamente significativas en HbA1c de los diferentes estadios de disfunción renal ($p = 0,0004$). 5

Con respecto al control glicémico, el análisis de datos por institución de salud en México, permite identificar que la cuarta parte (24.7%) de las personas con diabetes adscritas al Seguro Popular registraron cifras de control adecuadas, en contraste con 18.8% en derechohabientes del IMSS, 18.5% del ISSSTE, 17.8% de población no asegurada y 17.4% de otras instituciones de seguridad social. Se encontró que la población de pacientes con diabetes con porcentajes menores o iguales a 7%, recomendados por la Asociación de Diabetes Americana (ADA) como adecuados, fue de 42%, comparada con 58% con concentraciones mayores a 7%.⁶ En México, no obstante que la Norma Oficial Mexicana sobre diabetes 7 refiere que hay que realizar dos mediciones de HbA1c al año, ésta se realiza en alrededor de 12% de las

personas que acuden a las instituciones del Sector Salud, lo que hace más difícil su control y seguimiento. El objetivo de éste estudio fue; correlacionar el grado de funcionalidad renal de acuerdo a la clasificación de K-DOQUI con el control glucémico a través del porcentaje de hemoglobina glucosilada y de glucosa sérica, en adultos mayores diabéticos del módulo de diabetes, y comparar los resultados con los pacientes no diabéticos del módulo gerontológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio transversal, prolectivo, comparativo, en pacientes de la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez del ISSSTE, en la zona sur de la ciudad de México.

Población: Se incluyeron dos grupos: El primero conformado por los adultos mayores diabéticos del módulo de diabetes, y el segundo conformado por adultos mayores no diabéticos del módulo de gerontología.

Tipo y tamaño de muestra: Se realizó muestreo no probabilístico por conveniencia en adultos mayores de 60 años y más, que aceptaron participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado. Se calculó tamaño de la muestra por medio de fórmula para estudios descriptivos para poblaciones conocidas. $n = 120$ pacientes por grupo.

Intervención: Se aplicó ficha de identificación, se envió al laboratorio de la clínica para toma de productos biológicos (glucosa, hemoglobina glucosilada, creatinina), y se determinó funcionalidad renal en función del Grado K-Doqui del paciente. Lo anterior con base en la National Kidney Foundation estadounidense quien ha propuesto a través de las guías de práctica clínica K/DOQUI una definición y una clasificación de la ERC con los objetivos, entre otros, de estandarizar criterios y facilitar de forma sencilla y práctica el diagnóstico precoz de la enfermedad independientemente de la causa original. La ERC se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado

glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. 8

Análisis estadístico: Se utilizó prueba de U de Mann Whitney, t de student para muestras independientes, chi cuadrada y prueba de correlación de Spearman, con nivel de significancia 0.05 en todos los casos, programa estadístico SPSS V. 18.

RESULTADOS

El total de pacientes fue de 240, correspondiendo la mitad al módulo de

diabetes y la otra a gerontología. Con relación al sexo de la población, este fue de 50% hombres y 50% mujeres para el módulo de diabetes, y de 62.5% hombres por 37.5% en mujeres del módulo Gerontológico. (p=0.450) Con respecto a la edad, el promedio del primer grupo fue de 67.9 años, +/-6.6 d.e. Para el segundo fue de 72 años, +/-8.2 d.e. El 83.3% de los pacientes del módulo de diabetes tuvieron entre 60-74 años, mientras que para el modulo gerontológico este grupo de edad solo estuvo representado en el 60.8% de los casos. (p=0.000). Estos resultados se presentan en el cuadro I.

Cuadro N° 1
Características de la población por módulos de estudio

Módulo	Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Significancia
Diabetes	Femenino	60	50.0	0.450
	Masculino	60	50.0	
Gerontológico	Femenino	75	62.5	
	Masculino	45	37.5	
	Grupos de edad			0.000
Diabetes	60-74	100	83.3	
	75-84	17	14.2	
	85-99	3	2.5	
Gerontológico	60-74	73	60.8	
	75-84	39	32.5	
	85-99	8	6.7	

Con relación a la funcionalidad renal, nueve pacientes del módulo de diabetes presentaron estadio 4 de la clasificación

K-DOQUI, por seis pacientes del módulo gerontológico. (p=0.455). Resultados en el cuadro 2.

Cuadro N° 2
Resultados de funcionalidad renal por módulos de estudio en función del Grado K-Doqui del paciente.

Módulo		Frecuencia	Porcentaje	Significancia
Diabetes	Grado dos	1	0.8	0.455
	Grado tres	110	91.7	
	Grado cuatro	9	7.5	
Gerontológico	Grado dos	1	0.8	
	Grado tres	113	94.2	
	Grado cuatro	6	5.0	

Para el control glucémico por hemoglobina glucosilada, el promedio para el módulo de diabetes fue de 6.8%, y para el módulo gerontológico de 6.2%, ($p=0.000$), para glucosa sérica, promedio de 117.9 mg/dl para pacientes del módulo de diabetes y 94.5 mg/dl para el módulo de gerontología, ($p=0.000$).

Al asociar glucosa sérica con hemoglobina glucosilada se obtuvo significancia estadística para los pacientes de ambos módulos; $p=0.000$ y coeficiente de correlación de 0.751 para el módulo de diabetes y $p=0.000$ y coeficiente de correlación de 0.588 para el módulo gerontológico.

Al asociar la función renal por el índice K-Doqui y el control glicémico por hemoglobina glucosilada por módulos de estudio, se obtuvo asociación directa con significancia estadística para el módulo de diabetes ($p=0.002$) con coeficiente de correlación de 0.285, mientras que para los pacientes del módulo gerontológico no se presentó dicha asociación ($p=0.118$). Para la función renal evaluada por el mismo índice y la glucosa sérica, se obtuvo significancia estadística para el módulo de diabetes ($p=0.003$), con coeficiente de correlación de 0.269, y no se encontró dicha asociación para el módulo gerontológico ($p=0.066$). Resultados en el cuadro 3.

Cuadro N° 3
Asociación entre control glucémico y función renal

Para Hemoglobina glucosilada	Significancia	Coefficiente de correlación
Módulo diabetes	0.002	0.285
Módulo gerontológico	0.118	0.143
Para glucosa sérica		
Módulo diabetes	0.003	0.269
Módulo gerontológico	0.066	0.169

Al asociar la función renal y el control glucémico en función al sexo, se obtuvo significancia estadística para el sexo femenino ($p=0.001$) tanto para hemoglobina glucosilada como glucosa sérica, con coeficientes de correlación de 0.426 para la primera y de 0.433 para la segunda.

Debido a que al realizar análisis de varianza se obtuvo diferencia estadística significativa entre las edades de los pacientes de los dos grupos de estudio, por medio de la depuración de creatinina se realizó un análisis estratificado controlando la edad. En el análisis se obtuvo que si se presentaron diferencias en el grupo de 60 a 74 años, con una $p < 0.05$, pero no con $p < 0.01$, no así en los otros dos grupos de edad.

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados del control glucémico de los pacientes diabéticos en función de la hemoglobina glucosilada obtuvimos promedio de 6.8%, similar al

reportado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, con 6.4% a 7.1%. En función de la glucosa sérica, se obtuvo un promedio de 117.3 mg/dl, similar también a los reportado en la misma encuesta con 125.3 ± 42.53 mg/dl.

Al asociar función renal y el control glicémico por hemoglobina glucosilada por módulos de estudio, se obtuvo asociación en los pacientes del módulo de diabetes, mientras que para los del módulo gerontológico no se presentó dicha asociación. El estudio Kumamoto, realizado en 110 japoneses, mostró que con base de un control intensivo de la glucemia de los pacientes ($HbA1c = 7.1\%$), en comparación con el tratamiento convencional ($HbA1c = 9.4\%$), se observó reducción y progresión de las complicaciones micro vasculares de la diabetes.¹⁰

En el estudio ya referido del Instituto de Diabetes y Obesidad de Hong Kong, se examinó la asociación de hemoglobina

glucosilada (HbA1c) con variabilidad de la enfermedad renal incidente crónica (ERC) en una cohorte prospectiva de 8.439 pacientes chinos con diabetes tipo 2, los pacientes que progresaron a enfermedad renal crónica, tuvieron mayor media de HbA1c ($7,8 \pm 1,3\%$ vs $7,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$) y SD ($1,0 \pm 0,8\%$ frente a $0,8 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$) que los no progresaron, encontrando que a largo plazo la variabilidad glucémica expresada por la desviación estándar (SD) de HbA1c predijo el desarrollo de complicaciones renales.⁴

El Estudio "The Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT), confirmó que las concentraciones progresivamente bajas de HbA1c se asocian con reducción del riesgo de complicaciones micro y macro vasculares. El estudio mostró, luego de 6.5 años de seguimiento, que en el grupo de tratamiento intensivo el riesgo de retinopatía se redujo 76%, de proteinuria 54% y de neuropatía 60%. Los análisis subsecuentes demostraron que el principal determinante de riesgo de complicaciones en cada grupo de tratamiento eran las concentraciones de glucosa a lo largo del tiempo, representado por los niveles de HbA1c.²

El estudio DCCT sólo incluyó pacientes con diabetes tipo 1, lo que generaba la duda de poder extrapolar los resultados a pacientes con DM2, es así que los resultados del estudio prospectivo del Reino Unido (UKPDS, siglas en Inglés) surgieron para resolver esta incertidumbre. El estudio involucró a 5,102 pacientes durante un periodo de seguimiento de 10 años. A partir de los resultados se demostró que se podía reducir el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía con menores

cifras de glucosa cuando se establece una terapia intensiva y se reduce la hemoglobina glucosilada a una media de 7% en comparación con la terapia convencional que la redujo a 7.9%. Las complicaciones micro vasculares se lograron reducir 25%.¹¹

En el estudio RIACE ya referido, los autores reportaron diferencias estadísticamente significativas en HbA1c de los diferentes estadios de disfunción renal ($p = 0,0004$).⁵

El estudio "A1c-Derived Average Glucose" ADAG 12 estableció la relación entre las glicemias y la HbA1c en diabéticos y no diabéticos. Esta información es utilizada como guía clínica; es así como un valor de HbA1c de 7% corresponde a glicemias promedio de 154 mg/dl, el mismo estudio demostró que cambios de un 1% de la HbA1c se relaciona con variaciones de 28- 29 mg/dl de glicemias promedio. En este estudio se obtuvo correlación entre ambas variables para los dos grupos de estudio con coeficientes de correlación altos. Sin embargo, es conocido que diferentes factores pueden modificar las concentraciones de HbA1c, de manera que la relación con las glicemias no correspondería a la anteriormente mencionada, entre ellos, la enfermedad renal crónica, en la que suele aparecer Hb carbamylada y su concentración es proporcional a la concentración de urea lo que puede incrementar falsa-mente las concentraciones de HbA1c.¹³

CONCLUSIONES

Se comprueba la utilidad de la hemoglobina glucosilada como indicador de la función renal en los adultos mayores diabéticos. Esta asociación se pone mayormente de manifiesto en mujeres.

REFERENCIAS

1. Cohen SE, La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento. *Med Cutan Iber Lat Am* 2011; 39 (6):243-246.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44 (8): 968-83.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32(Suppl 1):S1-201.
4. Luk AO, Ma RC, Lau ES, Yang X, Lau WW, Yu LW, et al. Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29(5):384-90.
5. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Study Group. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care.* 2013 Aug; 36(8):2301-10.
6. Olaiz G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006 [Citado 2014 oct 23]. Disponible en: <http://www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf>
7. Secretaría de Salud. NOM-015-SSA2-1994.Modificación a la Norma Oficial mexicana NOM-015-SSA2-1994. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. México: Secretaría de Salud; 1994. [citado 2014 Oct 23]. Disponible en: www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m015ssa24.html.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative.* *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1): S1-266.
9. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, et al. (2012) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012. 2012 [Citado 2014 oct 23]. Disponible en: <http://www.insp.mx/ensanut/ensanut2012.pdf>
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic micro vascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-17.
11. UK Prospective Diabetes Study 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.
12. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008; 31:1473-1478.
13. López SG, Sanzana GM, Durruty AP, Sanhueza VM, Flores DF, Alvo AM, y col. Estudio del control metabólico en pacientes diabéticos en hemodiálisis crónica: hemoglobina glicosilada, fructosamina y glicemias capilares. *Rev chil endocrinol diabetes.* 2013; 6 (2): 50-54.