

Artículo Original

Estudio del control metabólico en pacientes diabéticos en hemodiálisis crónica: hemoglobina glicosilada, fructosamina y glicemias capilares

Gloria López S.¹, María Sanzana G.¹, Pilar Durruty A.¹, María Sanhueza V.², Fabiola Flores D.², Miriam Alvo A.², Leticia Elgueta S.², Erico Segovia R.², Patricia Gómez G.¹, Regina Vargas R.¹, Alfonso Blanch² y Nadia Vega A.³

Glycosylated hemoglobin and fructosamine as markers of metabolic control among diabetic patients on hemodialysis

¹Sección de Endocrinología,
Departamento de Medicina,
Hospital Clínico
Universidad de Chile.

²Sección de Nefrología,
Departamento de Medicina,
Hospital Clínico Universidad de
Chile.

³Alumnos de Medicina, Facultad de
Medicina, Universidad de Chile.

Con apoyo financiero del Hospital
Clínico Universidad de Chile, sin
participación en el diseño del
estudio ni en la elaboración del
manuscrito.

Correspondencia:

Dra. M. Gabriela Sanzana G.
E-mail: mgabrielsanzana@gmail.
com

Recibido: 17 de diciembre de 2012
Aceptado: 04 de abril de 2013

Background: In conditions that may change red blood cell survival, such as hemodialysis, the accuracy of A1c glycosylated hemoglobin (HbA1c) to assess metabolic control can be hampered. Other glycosylated proteins such as fructosamine, could accomplish the role of HbA1c. **Aim:** To assess if HbA1c is a good metabolic control parameter in diabetic patients on chronic hemodialysis. To compare fructosamine, HbA1c and serial capillary glucose levels in the same patients. **Material and Methods:** Patients on hemodialysis three times per week were studied. Twenty one subjects with diabetes mellitus and 10 non-diabetic patients were included (70% were male). During a period of 14 days, fasting and post prandial capillary glucose levels were measured. Venous glucose, HbA1c and fructosamine were measured at the onset and completion of the monitoring period. **Results:** Diabetic patients were older than their non-diabetic counterparts (65 and 47 years respectively, $p < 0.04$). In diabetic and non-diabetic patients respectively, capillary blood glucose levels were 161 ± 22 and 104 ± 51 mg/dl, HbA1c levels were 6.8 ± 1.2 and $5.4 \pm 0.4\%$ and fructosamine levels were 282.0 ± 126.6 and 154.6 ± 73 μ mol/L. In all patients there was a positive correlation between blood glucose, HbA1c ($r = 0.78$ $p < 0.01$) and fructosamine ($r = 0.52$, $p = 0.02$). There was a positive correlation between mean capillary glucose, HbA1c ($r = 0.77$, $p < 0.01$) and fructosamine ($r = 0.69$, $p < 0.02$). Among diabetic patients, the correlation coefficients between mean capillary glucose levels, HbA1c and fructosamine levels were 0.67 ($p < 0.01$) and 0.51 (NS), respectively. **Conclusions:** Among diabetic patients on hemodialysis fructosamine levels are not a better indicator of metabolic control than HbA1c.

Key words: Fructosamine, hemoglobin A1c, chronic renal disease, hemodialysis.

Introducción

La Nefropatía Diabética (ND) ha llegado a ser la causa más frecuente de Enfermedad Renal Crónica terminal en el mundo y en Chile alrededor de un 35,2% de los pacientes en hemodiálisis son diabéticos^{1,2}. La evaluación del control metabólico de estos pacientes igual que en todos los diabéticos se realiza con la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c). El nivel de HbA1c da una retrospectiva de los niveles de glucosa en sangre y es un indicador del control metabólico a mediano plazo, su valor refleja, el promedio de

los niveles plasmáticos de glucosa de los últimos 90 a 120 días³; según los valores de HbA1c se establecen las metas de control y se toman decisiones terapéuticas. La determinación de A1c es también el mejor predictor de progresión hacia complicaciones micro y macrovasculares. En los pacientes nefrópatas y en especial en los con enfermedad renal terminal en diálisis la HbA1c informa valores que no reflejarían su condición metabólica previa real⁴.

Se ha observado, que condiciones fisiológicas, como el embarazo⁵, y patológicas en las cuales se alteran las características de la hemoglobina o la vida media de los glóbulos

Artículo Original

rojos, la correlación de HbA1c con los niveles glicémicos puede verse alterada. En individuos portadores de variaciones de la hemoglobina en sus cadenas S o C, se han reportado valores altos o bajos de HbA1c⁶. Condiciones que afectan la vida media de los glóbulos rojos al disminuir el período de tiempo de exposición a la glicosilación, el porcentaje de HbA1c puede ser menor que la esperada. Esta situación se ha descrito en la anemia hemolítica, enfermedades hepáticas y en período de recuperación de pérdidas significativas de sangre. También se ha observado durante el tratamiento con eritropoyetina⁷. En condiciones que se prolonga la vida media, como en la anemia ferropénica o la anemia aplásica⁸, puede estar la HbA1c más alta que lo real. Se puede ver afectada por la exposición a substancias químicas, concentraciones altas de urea⁹ y salicilatos¹⁰, que alteran la hemoglobina, dando resultados mayores que los reales.

Los pacientes diabéticos en diálisis presentan frecuentemente anemia por deficiencia de eritropoyetina, traumatismo de los eritrocitos, aumento de la incidencia de hemorragia gastrointestinal por úlcera péptica y aumento del estrés oxidativo que produce acortamiento de la sobrevida de los glóbulos rojos, pudiendo reducirse de 120 a 70-80 días. En los períodos predialíticos aumenta el nivel de uremia, con aumento de la carbamitación de la HbA1c⁹. Durante las diálisis se agregan factores mecánicos que acortan la vida media del glóbulo rojo¹¹.

Considerando estos antecedentes y la observación clínica de pacientes diabéticos en diálisis, que muestra con alguna frecuencia discordancia entre los valores de automonitoreo glicémico y el de la HbA1c, se plantea la interrogante si la HbA1c es un buen parámetro para evaluar la condición metabólica de estos pacientes. Por otro lado, existen publicaciones en relación con la utilidad de la medición de otras proteínas glicosiladas, como es la fructosamina¹² y la albúmina glicosilada como un marcador alternativo mejor que la HbA1c en estos pacientes¹³.

Se ha discutido la real importancia del control metabólico en pacientes que tienen una sobrevida muy corta, que ingresan a diálisis en etapas de deterioro sistémico avanzado, lo cual hacía discutible la necesidad de un tratamiento que complicaba el manejo diario y presumiblemente deterioraba aún más la calidad de vida del paciente. Sin embargo, estudios recientes sugieren un efecto favorable de un buen control metabólico en la presentación de complicaciones macrovasculares y que un mal control glicémico es un predictor de mortalidad en pacientes en diálisis¹⁴⁻¹⁶ siendo por tanto muy importante contar con adecuados parámetros de evaluación.

El objetivo de este trabajo es determinar cual es mejor indicador del control glicémico para pacientes diabéticos nefrópatas en hemodiálisis, si la HbA1c o la fructosamina.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y aleatorio en una cohorte de 21 pacientes diabéticos tipo 2 y 10 individuos no diabéticos con prueba de tolerancia a la glu-

cosa oral normal (PTGO), criterio ADA. Todos los sujetos estaban sometidos a hemodiálisis crónica trisemanal (período mínimo de 6 meses) en los Centros de Diálisis Santos Dumont y Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago.

Se excluyeron los pacientes mayores de 75 años o con antecedentes de: hemorragias o amputación en los últimos 6 meses, hospitalización por cualquier patología en los 2 meses previos, neoplasias activas o por presentar hipoalbuminemia menor de 4 mg/dl.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Los grupos de diabéticos y no diabéticos se evaluaron con 2 glicemias capilares por día, en ayunas y 2 h después de las comidas en horarios alternos, durante 14 días. A todos los pacientes se les determinó glicemia venosa, HbA1c, y fructosamina al inicio y al término del monitoreo.

La HbA1c fue determinada por el método inmunoquímico "Tina-quant" y la fructosamina mediante prueba colorimétrica con nitroazul de tetrazolio, con reactivos de Roche, en un autoanalizador Hitachi, ambos parámetros con un coeficiente de variación < 5%, en el Laboratorio Central del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

En el análisis estadístico se utilizaron medidas de posición (media) y de dispersión (desviación estándar) y las diferencias significativas con T de Student. A los parámetros expresados como % se les aplicó χ^2 o Fisher. Las relaciones entre las variables con correlación de Pearson. El nivel de significancia exigido fue $p < 0,05$.

El procesamiento de la información se hizo uso con S.P.S.S. (Statistical Package for Social Sciences).

Resultados

En la Tabla 1 se presentan las características clínicas y metabólicas de los grupos de pacientes en diálisis estudiados: diabéticos tipo 2 ($n = 21$) y no diabéticos ($n = 10$); constituidos ambos por el doble de hombres. En relación a la edad los diabéticos eran significativamente mayores, en cambio

Tabla 1. Características clínicas y metabólicas de pacientes en diálisis con diabetes y sin diabetes

	DM n = 21	No DM n = 10	p
Mujeres/Hombres	7/14	3/7	< 0,001
Edad años	65,3 ± 2,4	45,6 ± 6,5	< 0,01
IMC kg/m ²	26,7 ± 6,0	27,3 ± 4,6	NS
Glicemias capilares mg/dl	161 ± 22	104 ± 51	< 0,01
Hemoglobina total g/l	10,2 ± 1,9	11,7 ± 2,4	< 0,04
HbA1c %	6,8 ± 1,2	5,4 ± 0,5	< 0,001
Fructosamina ng/dl	282 ± 126	154 ± 73	< 0,001

DM: Diabetes Mellitus.

Artículo Original

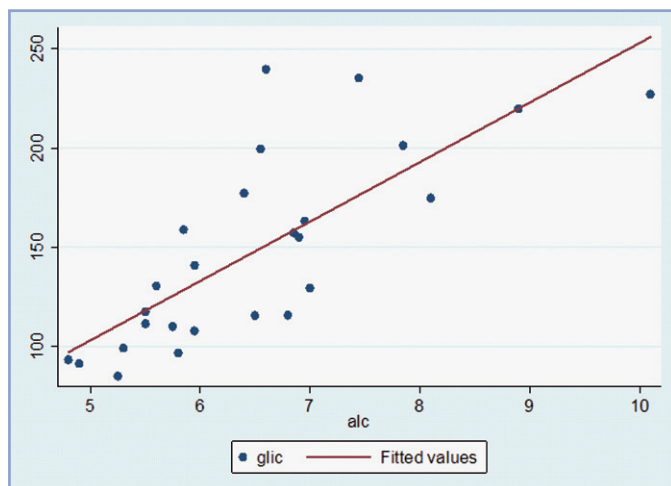


Figura 1. Correlación entre glicemias promedio y HbA1c en el grupo total.

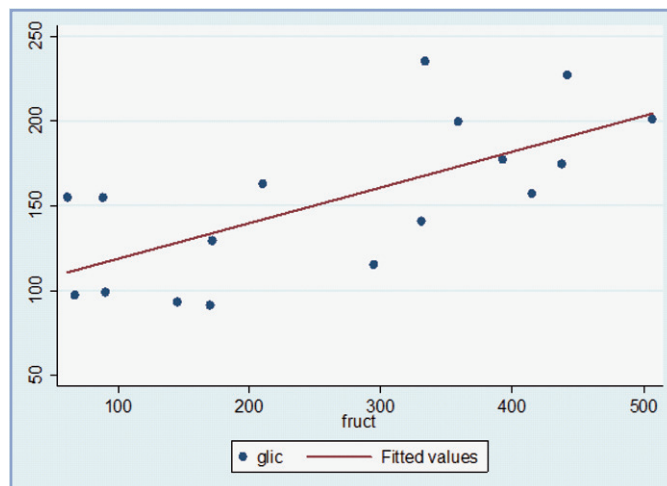


Figura 2. Correlación entre glicemias promedio y fructosaminas en la población total.

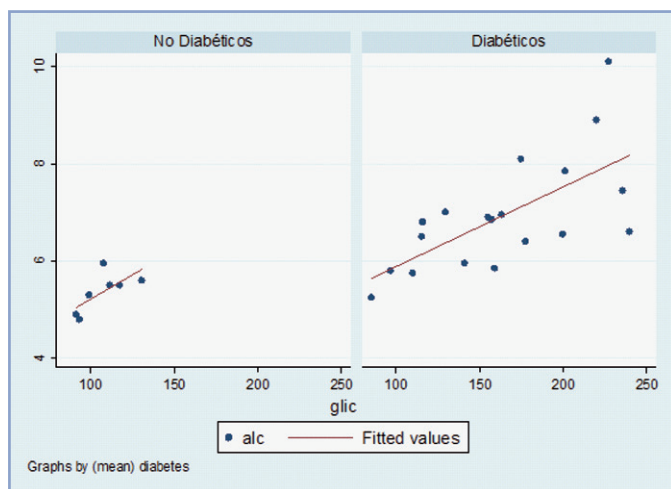


Figura 3. Correlación entre glicemias promedio y HbA1c en pacientes diabéticos.

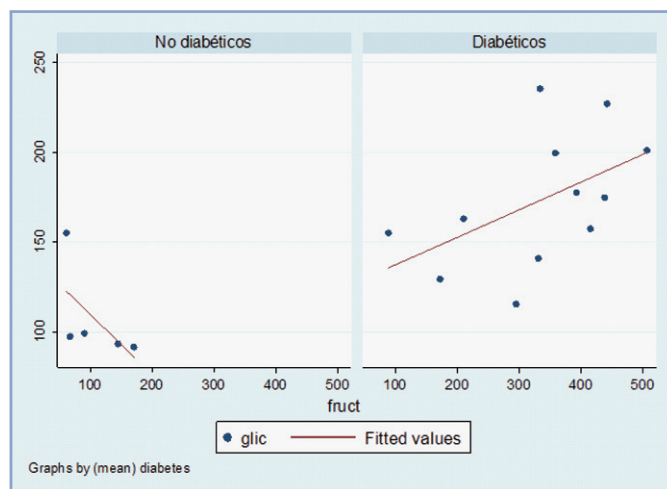


Figura 4. Correlación entre glicemias promedio y fructosamina en los pacientes.

en IMC los grupos eran comparables. Las glicemias capilares, las HbA1c y los niveles de fructosamina eran mayores ($p < 0,01$) en el grupo de pacientes diabéticos.

En el total de individuos estudiados; al analizar las relaciones de las variables se encontró una correlación positiva y significativa entre los niveles de HbA1c y los promedios de glicemias $r: 0,77$, $p < 0,0001$ (Figura 1); situación similar se presentó entre las fructosaminas y las glicemias $r: 0,69$, $p < 0,02$ (Figura 2). En los pacientes diabéticos en diálisis la determinación de la fructosamina no mostró correlación significativa con las glicemias promedio (Figura 4). La correlación de la glicemia promedio con la HbA1c en los no diabéticos es de un 69,56% $p = 0,08$ y para los diabéticos es de un 66,79% $p = 0,001$ (Figura 3). La fructosamina fue un parámetro inferior a la HbA1c para evaluar el control metabólico en los pacientes diabéticos estudiados.

Discusión

Los niveles de HbA1c son considerados actualmente el mejor indicador del grado de control glicémico en los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2. Actualmente, la HbA1c ha sido recomendada por los organismos internacionales (ADA; OMS; EASD) como criterio diagnóstico de diabetes y prediabetes.

El estudio ADAG¹⁷ realizado en 509 individuos, con 2.700 determinaciones para cada sujeto en un período de 3 meses estableció la relación entre las glicemias y la HbA1c en diabéticos y no diabéticos. Esta información es utilizada ampliamente como guía por los clínicos; es así como un valor de HbA1c de 7% corresponde a glicemias promedio de 154 mg/dl y el mismo estudio demostró que cambios de un 1% de la HbA1c se relaciona con variaciones de 28-29 mg/dl de glicemias promedio.

Artículo Original

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; varias condiciones afectan los niveles de HbA1c (Tablas 2 y 3), entre ellas, 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 falsamente las concentraciones de HbA1c. Por otra parte, la mayoría de los pacientes en diálisis tienen anemia con menos glóbulos rojos y de menor supervivencia, reduciendo el tiempo que la glucosa en la sangre interactúa con la hemoglobina causando disminución de los valores de HbA1c. Frente a esta situación en otros países actualmente utilizan la albúmina glicada (AG) como parámetro de control de los pacientes diabéticos en diálisis¹⁸.

La prueba de AG, desarrollada por Asahi Kasei Pharma Corporation, mide las concentraciones de glucosa en sangre los últimos 17 días. En situaciones en las que se producen rápidos cambios en la glicemia, la AG entrega una imagen más precisa del control de la diabetes. La prueba AG está disponible en Japón, China, Corea del Sur, pero todavía no ha sido aprobada por la Food and Drugs Administration de los Estados Unidos.

Nosotros en este trabajo estudiamos la relación entre los niveles de glicemias y HbA1c, y también la relación entre la fructosamina, que mide las proteínas glicosiladas de la sangre, y las glicemias en pacientes en diálisis no diabéticos y diabéticos¹³; encontramos que en el grupo total de individuos había una relación significativa entre glicemias y HbA1c (Figura 1) y entre glicemia y fructosamina (Figura 2) siendo, por lo tanto, ambos parámetros una imagen del control glicémico de los pacientes en diálisis. En el grupo de diabéticos (Figuras 3 y 4), encontramos coeficientes de correlación para HbA1c $r = 0,67$ ($p < 0,001$) y para fructosamina 0,51 (NS); con estos resultados podemos decir que en los pacientes diabéticos en diálisis estudiados, la fructosamina fue un parámetro inferior en la estimación del control glicémico.

La confiabilidad de los valores de HbA1c en el control glicémico en individuos diabéticos con enfermedad renal crónica sigue siendo controversial. La importancia mayor está dada porque en algunos estudios se ha observado que altos valores de HbA1c se asocian a un incremento en el riesgo de muerte y de hospitalizaciones en pacientes diabéticos en hemodiálisis¹⁴, aunque otras publicaciones no detectan correlación entre los valores de HbA1c y supervivencia en pacientes dializados; de manera que es necesario disponer de un método confiable que permita determinar con exactitud el grado de control glicémico de estos pacientes¹⁶.

En algunas publicaciones se propone que los sensores de glucosa serían en este momento el mejor sistema de control metabólico de estos pacientes; sin embargo, en nuestro medio es prácticamente imposible disponer de ellos, tanto por su alto costo como por la dificultad de manejo que presentan.

La diabetes es la causa más común de enfermedad renal crónica en todo el mundo, incluido Chile y se asocia con altas tasas de mortalidad, más de 20% de los pacientes en

Tabla 2. Factores que disminuirían la HbA1c

Vitamina E
Vitamina C
Enfermedad hepática crónica
Terapia antirretroviral
Embarazo

Tabla 3. Factores que aumentarían la HbA1c

Hb carbamyladas
Hb acetiladas
Hipertrigliceridemias
Hiperbilirrubinemias
Abuso crónico de alcohol
Edad
Algunos opiáceos

diálisis fallecen cada año. Por lo tanto, es una necesidad imperiosa disponer de una prueba exacta de control glicémico para los pacientes diabéticos en diálisis. Aún se necesitan más estudios para esclarecer la confiabilidad de las distintas proteínas glicosiladas en personas diabéticas con enfermedad renal crónica. Sin embargo la HbA1c es el parámetro con que disponemos actualmente y nos da una buena aproximación del control glicémico teniendo presente el contexto clínico y de laboratorio general del paciente (albumina, hemoglobina total).

Agradecimientos

A la Dra. María Eugenia Pinto, jefa del laboratorio central del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, a la tecnóloga médica Sra. Ana María Tong y al Dr. Juan Pablo Miranda que realizó el análisis estadístico.

Referencias bibliográficas

1. Poblete H. XXX Cuenta de hemodiálisis Crónica en Chile. Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de diálisis. Disponible en: http://www.nefro.cl/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=26:xxvii-congreso-chileno-de-nefrologia-2010&Itemid=5 [Links].
2. Akmal M. 2001. Hemodialysis in Diabetic Patients, Am J Kidney Dis 38: 195-199.
3. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. 1978. The glycosilation of hemoglobin: Relevance to diabetes mellitus. Science 20: 21-27.

Artículo Original

4. Freedman BY, Shihabi ZK, Andries L, Cardona CY, Peacock TP, Byers JR, et al. 2010. Relationship between Assays of Glycemia in Diabetic Subjects with Advanced Chronic Kidney Disease Am J Nephrol 31: 375-379.
5. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, et al. 2004. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. Diabetes Care 27: 1200-1201.
6. Roberts WL, Safar-Pour S, Rohlfing CL, Weycamp CW, Little RR. 2005. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. Clin Chem 51: 776-778.
7. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, et al and the Osaka CKD Expert Research Group. 2007. 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 18: 896-903.
8. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. 1999. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int 41: 357-362.
9. Chachou A, Randoux C, Millart H, Chanard J, Gillery P. 2000. Influence of *in vivo* hemoglobin carbamylation on HbA1c measurements by various methods. Clin Chem Lab Med 38: 321-326.
10. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. 1983. Effect of aspirin on determinations of glycosylated hemoglobin. Clin Chem 29: 466-469.
11. Randie R, Alethea L, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel, et al. 2002. Can Glycohemoglobin Be Used to Assess Glycemic Control in Patients with Chronic Renal Failure? Clinical Chemistry 48: 784-786.
12. Armbruster DA. 1987. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness Clin Chem 33: 2153-2163.
13. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. 2002. Long-Term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. Am J Kidney Dis 39: 297-307.
14. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, et al. 2001. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis Diabetes Care 24: 909-913.
15. Rambod M, Broumand B. 2007. Glycosylated hemoglobin, glycemic control, and mortality in hemodialyzed patients Kidney International 71: 1078 (letter).
16. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, et al. 2007. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on hemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study Diabetologia Volume 50; 6: 1170-1177.
17. Nathan D, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine R. 2008. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values Diabetes Care 31: 1473-1478. Does Glucose Variability Influence the Relationship Between Mean Plasma Glucose and HbA_{1c} Levels in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients? Diabetes Care August 2011 34: 1843-1847.
18. Koga M, Kasayama I. 2010. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. Endocrine Journal 57: 751-762.