Microalbuminuria & Hemoglobina Glicosilada

Dos parametros esenciales para evitar las complicaciones diabéticas

Dr. Antuña de Alaíz

Indice

Microalbuminuria

- Introducción 3
- Importancia de la nefropatía 4
- ¿Cómo se diagnostica la nefropatía diabética? 4
- ¿Qué es la microalbuminuria? 5
- ¿Cómo se diagnostica la microalbuminuria? 6
- ¿Qué métodos de determinación existen? 7
- Microalbuminuria en la población general 7
- Microalbuminuria en la diabetes tipo 1 8
- Factores predictores de la microalbuminuria tipo 1 8
- Microalbuminuria en la diabetes tipo 2 9
- Conclusión 9

Hemoglobina Glicosilada

- Importancia de este parámetro 11
- ¿Qué es la hemoglobina glicosilada? 11
- ¿Qué tipos de hemoglobina existen? 12
- Métodos de valoración de la hemoglobina glicosilada 12
- ¿Cómo se reflejan las variaciones en la glucemia en la Hgb A1c? 12
- ¿Cómo y cuando determinarla? 13
- ¿Cada cuanto tiempo se debe de realizar? 13
- Objetivos deseables de Hgb A1c 13
- Falsos resultados 15
- Conclusión 15

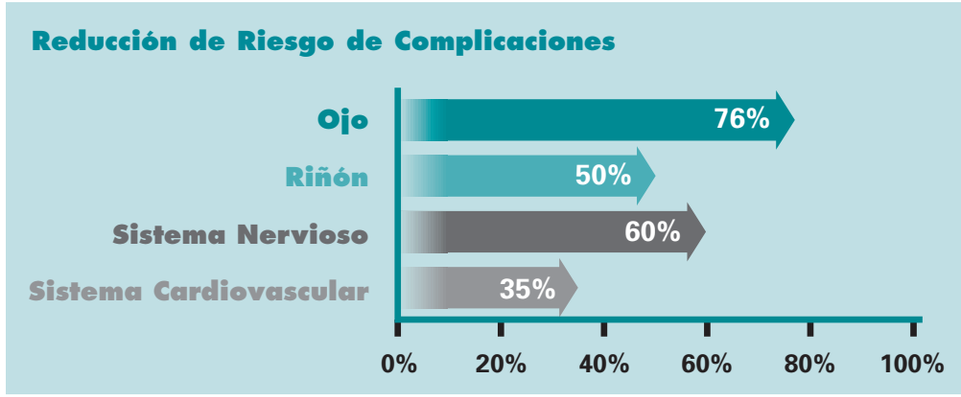
© Dr. Antuña de Alaíz 1998

Microalbuminuria

Introducción

Reducción del riesgo de complicaciones

Desde la publicación en 1993 de los resultados del DCCT (esquema 1), se ha demostrado que las complicaciones diabéticas pueden ser prevenidas en gran parte, y cuando ocurren, su evolución y consecuencias pueden ser influenciadas positivamente con un mejor control glucémico.



El riesgo de desarrollo de microalbuminuria a lo largo de los 10 años del DCCT se reducía un 39% en el grupo de mejor control.

La Hemoglobina Glisosilada representa el mejor parámetro de control glucémico a largo plazo, ya que gracias a su determinación se pone de manifiesto la media de glucemias de los œltimos 3 meses.

La Microalbuminuria: por medio de este parámetro se pone de manifiesto un subgrupo de pacientes con enfermedad renal incipiente y un riesgo cardiovascular y mortalidad aumentados.

Hoy sabemos porque se ha demostrado que una intervención precoz puede modificar decisiva y favorablemente el curso de la enfermedad para la persona con diabetes, ya que la microalbuminuria es hasta cierto punto reversible en algunos casos, suponiendo, en primer lugar, un ahorro en sufrimiento humano, además de los enormes costes económicos derivados de la enfermedad.

Un estudio prospectivo reciente ha descubierto que el tiempo medio desde el comienzo de la microalbuminuria persistente y el desarrollo de nefropatía clínica es de 8 años.

Por todo lo expuesto es por lo que la detección rutinaria al menos, anualmente, es recomendada por la, mayoría de los consensos de las principales asociaciones de Diabetes Mundiales.

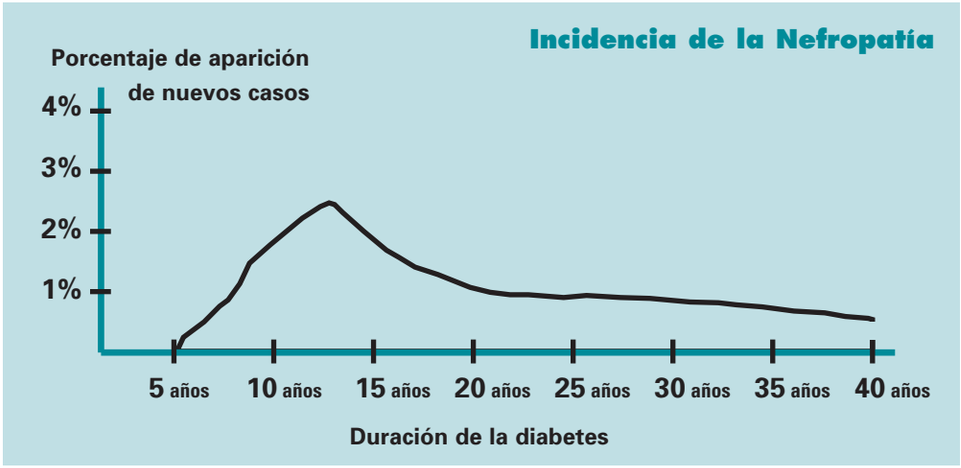
Importancia de la nefropatía diabética

Las personas con diabetes constituyen aproximadamente el 25% de todas las personas diagnosticadas cada año de insuficiencia renal y un 33% de las que requieren terapia renal sustitutiva,constituyendo la primera causa de inicio de hemodiálisis en el mundo occidental.

Alrededor del 30-40% de las personas con diabetes tipo 1 desarrollan nefropatía diabética, mientras que se presenta entre un 10-20% de los pacientes con diabetes tipo 2, pero por la gran diferencia de prevalencia (es 10 veces más frecuente), hace que la mayoría de los pacientes que llegan a la fase final de nefropatía diabética sea secundaria a la diabetes tipo 2.

¿Cómo se diagnostica la nefropatía diabética?

La enfermedad renal diabética está presente mucho tiempo antes de que incluso aparezca microalbuminuria, es lo que se denomina la "fase silente" de la enfermedad en la que ya se pueden demostrar cambios típicos de la enfermedad como la expansión mesangial y el engrosamiento de la membrana basal glomerular.



Los datos epidemiológicos demuestran que en los pacientes con diabetes tipo 1, la afectación renal comienza a manifestarse más comunmente entre los 15-20 años de evolución de la enfermedad (esquema 2 tomado de Krolewski)

En las personas con diabetes tipo 2 es distinto, y al diagnóstico ya presentan microalbuminuria alrededor de un 13% e incluso macroproteinuria se observa en un 6% de los pacientes. Así pues aunque las personas con diabetes tipo 2 tienen menos frecuentemente afectación renal, cuando la desarrollan se ve antes generalmente dentro de los 10 primeros años del diagnóstico clínico aunque como es sabido, la hiperglucemia patológica precede varios años al diagnóstico clínico.

Al trascurrir la enfermedad renal diabética tantos años asintomática es lo que hace esencial realizar el despistaje periódico de la microalbuminuria en todos los pacientes con diabetes dado que en los análisis sistemáticos rutinarios de orina pasaría inadvertida.

En cuanto a los análisis sanguíneos la evidencia de alteraciones es incluso más tardía pues la creatinina plasmática no comienza a elevarse hasta haber sufrido una pérdida del 40-50% de todas las nefronas funcionantes.

Idealmente deberíamos actuar incluso antes de que apareciera microalbuminuria y es de esperar que en un futuro tengamos parámetros o marcadores más precoces que nos permitirán modificar aún más la historia natural de la nefropatía diabética.

¿Qué es la microalbuminuria?

Es la excreción de albúmina por la orina superior a los límites normales (Veáse la tabla siguiente):

Clasificación diagnóstica de la proteinuria en la Diabetes Mellitus

	Orina de 24 h.	Indice albúmina/creatinina	Orina minutada
Normal	< 30 mg/24 h	< 30 mg/g	< 20 ug/min
Microalbuminuria	30-300 mg/24 h	30-300 mg/g	20-200 ug/min
Proteinuria	> 300 mg/24 h	> 300 mg/g	> 200 ug/min

El concepto de la microalbuminuria como marcador de enfermedad renal incipiente fue introducido ya en los primeros años de la década de los 80.

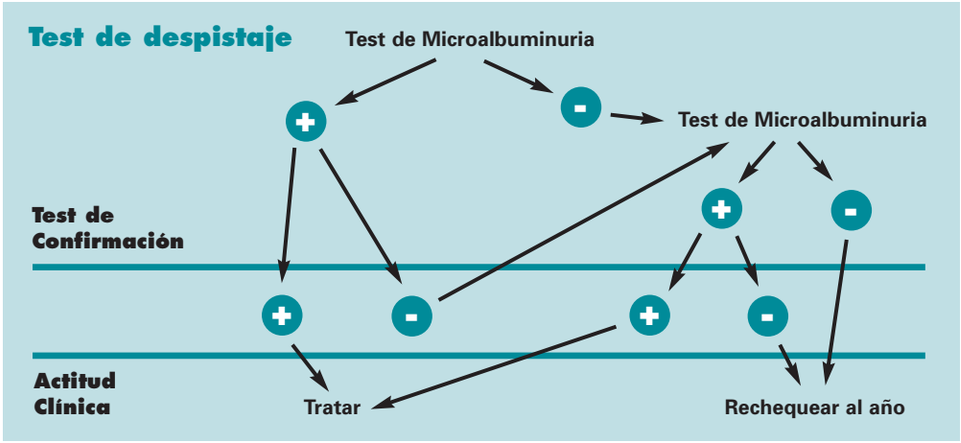
Además de esta anormalidad funcional, la fase de microalbuminuria se asocia a anormalidades morfológicas de los riñones.

Volver al INDICE

¿Cómo se diagnostica la microalbuminuria?

La microalbuminuria se debe de realizar anualmente desde el diagnóstico a partir de los 12 años de edad independientemente del tipo de diabetes.

Un algoritmo para el despistaje y confirmación de la microalbuminuria fue propuesto por un consenso de la ADA recientemente:



Algoritmo para el despistaje y confirmación de la albuminuria en pacientes diabéticos.

No existen estudios formales en seguimiento a largo plazo que demuestren cúal es el mejor procedimiento de recogida de muestra pero hay CONSENSO en que el cribado puede realizarse fácilmente determinando la relación albúmina/creatinina en una muestra de orina; generalmente se prefiere de la primera micción matinal, dado que los pacientes la pueden suministrar con facilidad, existe poca ingestión de agua y reducido ejercicio físico durante el sueño de forma que la muestra de orina es concentrada, lo que permite detectar más fácilmente la albúmina.

Cuando el resultado de la prueba de despistaje es positivo, se recomienda una determinación mediante un test cuantitativo de recogida de orina nocturna o en orina de 24 horas, que seguirá siendo el patrón por excelencia.

Es importante recordar que la excreción nocturna de albúmina es aproximadamente un 30-50% inferior que durante el día.

Dada la variabilidad biológica cercana al 40% se deben de tener confirmado 2 microalbuminurias positivas de las 3 muestras recogidas en un lapso de 3-6 meses para establecer el diagnóstico de Microalbuminuria persistente.

Factores que modifican la microalbuminuria

Sí, existen factores que pueden causar confusión a la hora de valorar la microalbuminuria y que hemos recogido en la tabla de la hoja siguiente:

Factores que pueden modificar la microalbuminuria

- Variabilidad biológica
- Ejercicio físico
- Infección urinaria
- Insuficiencia cardiaca
- Patología urológica, tumoral y litiásica
- Descompensación hiperglucémica
- Enfermedades agudas
- Fármacos: AINES, Gentamicina
- Menstruacción

¿Qué métodos de determinación existen?

Existen varios métodos para medir la albúmina entre los que se incluyen radioinmunoensayo, enzima vinculada a inmunoensayo, nefelometría, inmunodifusión radial e inmunoturbidometría.

Estos métodos se automatizan fácilmente y permiten procesar gran número de muestras en poco tiempo, pero el problema que tienen es su alto coste y su difícil disponibilidad y accesibilidad.

Las tiras y pastillas para detectar microalbuminuria dan un resultado rápido pero sólo dan un resultado semicuantitativo y pueden inducir a error por variaciones en la concentración urinaria y todos los resultados positivos deberán ser confirmados por otros métodos más específicos, cuando los resultados se expresan en relación con la creatinina se obvian los posibles problemas inducidos por las variaciones en la concentración urinaria.

El DCA 2000 representa un método de turbidometría rápido y automatizado.

Microalbuminuria en la población general

Aproximadamente entre el 5-10% de los individuos sin diabetes tiene microalbuminuria positiva.

Aunque diversos estudios han indicado que la microalbuminuria puede ser un gran predictor de la mortalidad cardiovascular, no se puede sin embargo concluir si por ella misma es un predictor ó es su asociación con otros factores de riesgo conocidos (HTA, disminución de HDL, etc...)

Por otro lado se ha sugerido por el grupo de Steno y otros que en realidad la microalbuminuria sería la manifestación de una disfunción endotelial generalizada reflejándose no sólo a nivel del glomérulo, sino en retina, grandes vasos, etc... condicionada geneticamente pudiendo ser el nexo de unión entre microalbuminuria y enfermedad cardiovascular.

En el grupo de población hipertensa la microalbuminuria se puede ver entre el 20-40%.

Volver al INDICE

Microalbuminuria en la Diabetes tipo 1

En este paciente la existencia de una microalbuminuria persitente, predice muy bien el futuro desarrollo de una nefropatía clínica y se asocia con un aumento de la retinopatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular.

Como se ha dicho anteriormente, esta asociación puede ser independiente aunque interactivo con otros factores de riesgo como dislipemia e hipertensión.

Aparece a los 15 años de evolución en un 25% de los pacientes y ademas de factores genéticos no bien conocidos,se asocia a historia de hipertensión y de mal control metabólico.La media de aparición es de 14 años en las mujeres y 16 años en los hombres.

Casi el 100% de las personas con diabetes tipo 1 que desarrollan microalbuminuria en los primeros diez años de diabetes desarrollan nefropatía clínica.

Aquellos pacientes cuya aparición de la primera microalbuminuria se produce después de los diez años de evolución, sólo el 50% van a desarrollar nefropatía clínica.

Factores predictores de la microalbuminuria en la Diabetes tipo 1

El nivel de control glucémico parece ser el factor predictor mejor de todos para la aparición de la microalbuminuria y, parece que, el «nivel crítico» de hemoglobina glicosilada para la aparición de nefropatía sería el 8%.

Lo hemos señalado en la siguiente tabla:

Predictores de Microalbuminuria en la Diabetes tipo 1

- **Mal control metabólico.**
- **Hipertensión arterial.**
- **Tabaquismo.**
- **Antecedentes familiares de hipertensión arterial.**
- **Resistencia a la insulina.**
- **Niveles elevados de LDL colesterol.**
- **Niveles elevados de actividad de renina plasmática.**
- **Niveles elevados de prorrenina en plasma.**

Microalbuminuria en la Diabetes Tipo 2

Existen claras evidencias de que la microalbuminuria juega un papel independiente como factor de riesgo tanto para la nefropatía como para la enfermedad cardiovascular.

El riesgo de mortalidad (particularmente cardiovascular) está aumentado aproximadamente 1,6 - 2,7 veces en los pacientes con diabetes tipo 2 microalbuminúricos.

Recientes estudios han demostrado que el riesgo de posterior desarrollo de macroproteinuria es similar al paciente con diabetes tipo 1; sin embargo, la etapa final de insuficiencia renal es casi la mitad, pero muy probablemente porque la mortalidad cardiovascular evita que lleguen a precisar terapia renal sustitutiva.

Trabajos recientes sugieren que los riñones de la gente mayor pudieran reaccionar ante la hiperglucemia de manera distinta a la de los jóvenes y asi se han descrito entre los pacientes con diabetes tipo 2, dos tipos distintos de microalbuminúricos. El patrón de glomeruloesclerosis típico de la nefropatía diabética sólo se observa en un 50% de los pacientes microalbuminúricos con diabetes tipo 2. Hoy todavía no sabemos si esto significa un distinto pronóstico para la enfermedad renal.

Conclusión

Dado que la progresión de la microalbuminuria es influenciable con medidas de intervención como el estricto control de las cifras de tensión arterial, mejoría del control glucémico, control de la cantidad y origen de las proteínas, disminuyendo el exceso de proteínas existente, tan frecuente en las dietas del mundo occidental, además y sobretodo el tratamiento farmacológico con IECAS que será obligatorio y de por vida en todos los pacientes con diagnostico de microalbuminuria persistente, etc, es lo que hace imprescindible en el manejo de todo paciente con diabetes la utilización regular de este parámetro para mejorar su futuro.

Volver al INDICE

Hemoglobina Glicosilada

Importancia de este parámetro

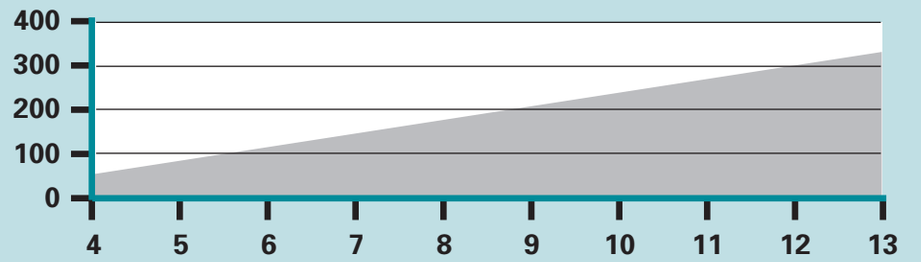
Haciendo un poco de historia fue descubierto por Allen en 1958, pero fue Huisman en 1966 quien observo que había unas subfracciones elevadas en las personas diabéticas y en 1975 Tattersal descubrió la correlación entre la Hgb A1c y las variaciones de los niveles de glucemia.

Sabemos que tanto el pronostico como la calidad de vida de las personas con diabetes va a depender en gran parte de las complicaciones crónicas que se asocian a esta enfermedad metabólica. Las buenas noticias del DCCT y otros estudios es que el curso y la severidad de estas complicaciones pueden mejorar si se logra un buen control metabólico. La hemoglobina glicosilada es un herramienta fundamental muy eficaz para valorar el grado de control.

¿Que es la hemoglobina glicosilada?

Es el porcentaje de la hemoglobina que se encuentra unida a la glucosa, este porcentaje va a variar según el nivel de glucosa de nuestra sangre.

Relacción entre HbA_{1c} y valores medios de glucosa según DCCT



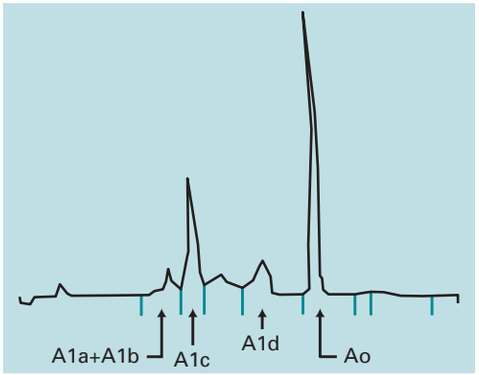
La hemoglobina glicosilada se forma como resultado de una glicosilación no enzimática de la hemoglobina A. En este proceso la glucosa se une a ciertos aminoácidos en las cadenas de hemoglobina y esto provoca el fenómeno Amadori por el cual se produce un producto estable (ketoamina) y que conocemos como hemoglobina glicosilada.

El fenómeno Amadori ocurre continuamente y es irreversible por lo que esa unión va a durar toda la vida de ese hematie.

La media de glucemia sanguínea en las personas sin diabetes es de 100 mg% aproximadamente, lo cual corresponde a una hemoglobina glicosilada del 5 %.

¿Qué tipos de hemoglobina existen?

Dentro de la hemoglobina existen varias clases, cada una presenta unas características especiales para unirse a la glucosa. En concreto la hemoglobina A1 tiene tres fracciones a, b y c; esta última tiene la característica de tener una unión con la glucosa mucho más fija y específica, dandonos una información más aproximada de nuestros niveles de azúcar sanguíneo en los últimos 2-3 meses).



Métodos de valoración de la Hemoglobina Glicosilada

La hemoglobina glicosilada es medida generalmente por 4 métodos, electroforesis, cromatografia de intercambio iónico, inmunoensayo, cromatografia de afinidad.

Es preciso conocer bien el método que estamos utilizando, los 2 primeros separan las hemoglobinas por la diferencia de carga y así identifican la hemoglobina que al glicosilarse ha sufrido una variación en su carga (Hgb A1 y Hgb A1c).

La cromatografia por afinidad al boronato separa la hemoglobina glicosilada del resto de la hemoglobina midiendo pues la hemoglobina glicosilada total. Al medir distintas fracciones los distintos métodos, los resultados a menos que hayan sido estandarizados al método de referencia interino, (DCCT BioRex 70) los resultados no se pueden comparar.

Además cada método tiene ciertas ventajas e inconvenientes que debemos conocerse para interpretar adecuadamente los resultados.

¿Como se reflejan las variaciones en la glucemia, en la Hgb A1c?

Dado que la vida media de nuestros glóbulos rojos es de 3 meses, el test nos informará del grado de control durante los últimos 3 meses.

El resultado de la Hgb A1c no es únicamente una simple media de nuestros niveles de azúcar durante ese periodo sino que se trata de una media ponderada con lo que los resultados se ven mucho más influenciados por la mayor representación en nuestra sangre de los hematies mas jóvenes y por eso se acepta que solamente el grado de control del último mes contribuye al 50 % del resultado.

Se acepta generalmente que cada 1 % de elevación de la Hgb A1c representa un aumento de la glucemia media en 30 mg%.

¿Cómo y cuando determinarla?

Al no depender de la glucemia del momento el paciente puede realizarla a cualquier hora del día, no precisando pues, acudir al laboratorio en ayunas.

Es un análisis que generalmente se determina en una muestra obtenida tras extracción venosa.

También se puede determinar con sangre capilar como cuando Ud. Se realiza una glucemia en su domicilio y los resultados son conocidos a los pocos minutos.

Además existen métodos que pueden recolectar la sangre capilar en su domicilio y enviarla posteriormente vía correo u otro medio hasta su equipo médico para valoración, sin necesidad de desplazamiento. Esto puede ser útil en algunos pacientes que viven en lugares muy distantes a su equipo médico.

¿Cada cuanto tiempo se debe realizar?

La frecuencia va a ser variable dependiendo del tipo de diabetes y de características individuales de cada paciente.

Al menos debe de realizarse dos veces al año en pacientes con diabetes a tratamiento con hipoglucemiantes orales y 4 veces al año en todos los pacientes tratados con insulina independientemente del tipo de diabetes, aunque en algunos casos particulares como las embarazadas diabéticas puede incluso necesitarse cada mes.

Objetivos deseables de Hgb A1c

En primer lugar a pesar que en 1966 se ha comenzado un programa para lograra una estandarización mundial de la Hgb A1c hasta el momento no se ha logrado. Esto hace que los valores varíen considerablemente entre los distintos métodos y laboratorios.

El comité de estandarización NGSP (National Glycohemoglobin Standarization Group), se ha planteado entre sus objetivos los siguientes:

- Establecer si el método interino propuesto de referencia el usado en el DCCT BioRex 70 es aplicable para ser utilizado como sistema primario de referencia.
- Establecer si el método de referencia se puede transferir a otros métodos.

  Como uno de los objetivos es lograr la estandarización de la mayoría de los métodos de determinación actuales y futuras con respecto al DCCT.
- Ver si es posible evaluar y preparar un standard de calibración primario.

Volver al INDICE

Se propuso que esta estandarización se haría mejor si se llevase a nivel de cada fabricante y que posteriormente esto estandarización se verificase utilizando una comparación con una «muestra fresca» del método de referencia interino DCCT/Goldstein BioRex70, hasta la fecha actual existen ya 10 métodos que han recibido la certificación de estandarización con respecto al método de referencia interino y son los siguientes:

Abbott IMX	**Bio-Rad HbA1c micro**
Bayer DCA 2000	**Bio-Rad Variant A1c**
Beckman Diatrac	**BMC Tina Quant**
Bio-Rad diamat	**Helena Gluyco-Tek**
Bio-Rad Diastat	**Primus HPLC**

La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha propuesto los siguiente niveles para juzgar el grado de control glucémico:

Optimo: < 6,5 %	**Aceptable: 6,5-7,5 %**	**Deficiente: > 7,5 %**

Pero es muy importante individualizar los objetivos así es util recordar que en un paciente con diabetes tipo 1 sin reserva insulínica es muy dificil obtener valores de Hgb A1c similares a las personas sin diabetes sin tener un excesivo numero de hipoglucemias. De hecho ante valores muy bajos de Hgb A1c en estos paciente es aconsejable realizar despitaje de hipoglucemias inadvertidas más frecuentemente nocturnas.

En pacientes con diabetes tipo 2 sobretodo aquellos a tratamiento con hipoglucemiantes orales es frecuente algunas veces valores similares a la población no diabetica.

Aunque no se ha podido encontrar un cierto nivel de Hgb A1c 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 Hgb A1c superior a 8 % a partir del cual, el riesgo sería inaceptablemente elevado.

Falsos resultados

Cualquier situación que modifique el recambio de nuestros globulos rojos puede interferir en el resultado de la hemoglobina glicosilada.

Por ejemplo: hemorragias, anemias hemolíticas, esplenectomía, uremia, altas dosis de aspirina, de Vit c, elevadas concentraciones de etanol, intoxicación por plomo, además de ciertas personas con variantes anómalas de la hemoglobina.

Con los últimos metodos de cromatografía líquida de alta resolución, muchas de estas interferencias ya no se producen, al diferenciar muy claramente las distintas subclases de hemogbobina.

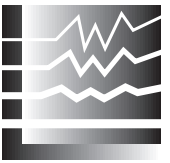
Cuando existan discrepancias entre la glucemia y los valores de hemoglobina glicosilada todas esas circunstancias serían descartadas por el equipo médico.

Recordar además que se pueden obtener una falsa disminución de la Hgb A1c si existen multitud de hipoglucemias repetidas.

Conclusión

Nuestra razón de existir como equipo terapeutico es lograr el mayor bienenestar presente y futuro de nuestro principal protagonista que es la persona con diabetes, por todo lo cual es fundamental facilitar que nuestro paciente utilize esta información que le propociona la hemoglobina glicosilada y le sirva de estímulo en el continuo esfuerzo que se ha visto obligado a realizar para mantener su salud.

Volver al INDICE



CLINICA
DIABETOLOGICA

Dr. Antuña de Alaiz

Corrida, 23
33206 G I J O N
ESPAÑA

(34) 985 35 05 88